

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1939 — N° 67

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MALADIE DE BIERMER

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 24 Novembre 1939

PAR

AMSELLEM William

Né le 28 Août 1914, à Médéa

Membres du Jury :

MM. BENHAMOU, Professeur d'Hygiène, Hydrologie
et Climatologie.

Président.

PINOY, Professeur de Bactériologie.

MONTPELLIER, Professeur d'Anatomie Pathologique.

Juges.

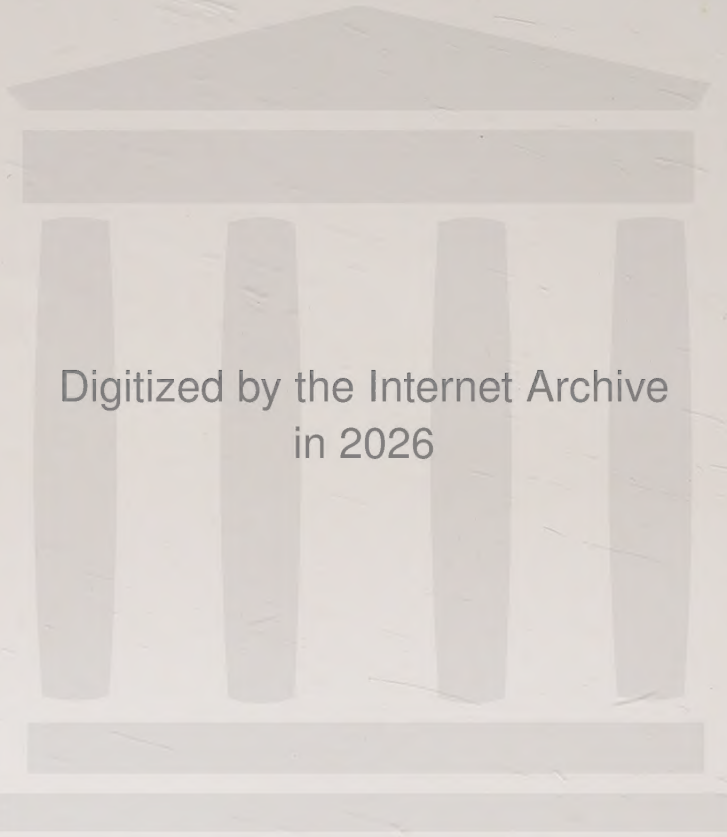
SARROUY, Agrégé (Médecine).

ALGER

IMPRIMERIE MODERNE

2, Boulevard Laferrière, 2

1939



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1939 — N° 67

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MALADIE DE BIERMER

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 24 Novembre 1939

PAR

AMSELLEM William

Né le 28 Août 1914, à Médéa

Membres du Jury :

MM. BENHAMOU, Professeur d'Hygiène, Hydrologie
et Climatologie.

Président.

PINOY, Professeur de Bactériologie.

MONTPELLIER, Professeur d'Anatomie Pathologique.

SARROUY, Agrégé (Médecine).

} *Juges.*

ALGER

IMPRIMERIE MODERNE

2, Boulevard Laferrière, 2

1939

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

DOYEN
DOYEN HONORAIRE
ASSESEUR

MM. N...
HERAIL (*, I. ☼)
COSTANTINI (O. *, ☼, I. ☼)

PROFESSEURS

Clinique médicale MM.
Clinique gynécologique
Clinique chirurgicale
Botanique et matière médicale
Clinique médicale et hygiène infantile ..
Médecine légale
Clinique obstétricale et puériculture du
1^{er} âge
Anatomie
Clinique thérapeutique médicale
Clinique chirurgicale infantile et d'ortho-
pédie
Chimie biologique et médicale
Pharmacie
Bactériologie
Clinique psychiatrique
Physique médicale
Anatomie pathologique
Clinique des maladies des pays chauds,
des maladies syphilitiques et cutanées.
Parasitologie et zoologie médicales
Physiologie
Histologie et embryologie
Chimie générale pharmaceutique et toxi-
cologie
Clinique ophtalmologique
Hygiène, hydrologie et climatologie

AUBRY (O. *, ☼, I. ☼)
CABANES (*, ☼, I. ☼)
COSTANTINI (O. *, ☼, I. ☼)
FOURMENT (I. ☼, O. ☼)
GILLOT (I. ☼)
GIRAUD (O. *, ☼, I. ☼)

LAFFONT (*, ☼, I. ☼)
N...
LEBON (*, ☼, A. ☼)

LOMBARD (*, ☼, I. ☼)
GIBERTON (A. ☼)
MUSSO (*, I. ☼)
PINOY (*, I. ☼)
POROT (I. ☼)
PORTES (*, ☼, I. ☼)
MONTPELLIER (I. ☼)

RAYNAUD (*, ☼, I. ☼)
SENEVET (*, ☼, I. ☼)
TOURNADE (O. *, ☼, I. ☼)
BENOIT (A. ☼)

WUNSCHENDORFF (I. ☼)
TOULANT (*, ☼, A. ☼)
BENHAMOU (*, ☼, I. ☼)

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD (*, ☼, I. ☼).
COURRIER (*, ☼, I. ☼).

MM. HERAIL (*, I. ☼).
WEBER (*, ☼, I. ☼).

PROFESSEURS SANS CHAIRE

HOUEL (☼, ☼, I. ☼), Agrégé pérennisé
(chargé de l'enseignement des élèves sages-femmes)
DE RIBET (*, ☼, I. ☼), Agrégé pérennisé (Anatomie)

CHARGÉ DE COURS

Clinique d'oto-rhino-laryngologie M. H. ABOULKER (*, ☼, I. ☼)

AGRÉGÉ CHARGÉ D'UN COURS SANS LIMITE DE TEMPS

Chirurgie FERRARI (*, I. ☼).

AGRÉGÉS

Médecine	MM. LACROIX (A. ☼)
	SARROUY (*, ☼, ☼)
	THIODET (☼)
	SABADINI (A. ☼)
Chirurgie	CURTILLET.
	GOINARD.
	JAHER.
	KHEL.
	ETTORI (A. ☼).
	ROQUES (I. ☼).
	N...
	MONNET
	N...
	N...

AGRÉGÉS LIBRES

Physiologie MM. BATTEZ
Chirurgie DUBOUCHER (I. ☼)

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Je dédie cette thèse :

A LA MEMOIRE DE MA GRAND-MERE

MADAME AMSELLEM

A MON PERE, A MA MERE

*Ils se sont inlassablement dévoués, pour
me permettre de poursuivre mes études.*

*Qu'ils reçoivent le bien faible hommage de
mon immense affection et de mon infinie
reconnaissance.*

A MADAME MARGUERYTE AMSELLEM

A M^e MAURICE AMSELLEM

A MON COUSIN JOSE

Faible témoignage de mon profond attachement.

A MES SŒURS : GILBERTE, MIREILLE, ELYANE, JANINE

A MES FRERES : ROLLAND, CLAUDE

A MA NIECE : RENEE

Que j'unis dans la même affection.

A MON BEAU-FRERE

A MES ONCLES, A MES TANTES

A MES COUSINES, A MES COUSINS

A TOUS LES MIENS

A MES CONFERENCIERS :

LES DOCTEURS KANOUI, ALBOU ET SCHEMLA

A MONSIEUR LE DOCTEUR MORALI-DANINOS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR BENHAMOU

Professeur d'Hygiène, Hydrologie et Climatologie
à la Faculté d'Alger.

Chevalier de la Légion d'honneur.

*Il nous a confié le sujet de cette thèse,
et nous a dispensé sa bienveillance et ses précieux conseils.*

*Sa douce autorité et son égide bienveillante
furent le soutien de nos efforts.*

*Nous lui en exprimons une bien vive et
inaltérable gratitude.*

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE DOCTEUR PINOY

Professeur de Bactériologie

*Qui nous a grandement honoré en acceptant
de juger cette thèse.*

*Avec l'expression de notre déférente gra-
titude.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONTPELLIER

Professeur d'Anatomie Pathologique

*Dont les belles leçons ont concouru à notre
formation et demeurent dans notre souvenir
inséparables des sentiments reconnaissants
que nous gardons à leur auteur.*

MONSIEUR LE DOCTEUR SARROUY

Professeur Agrégé.

*Nous conserverons toujours le souvenir
de son bon accueil. Nous le remercions sin-
cèrement d'avoir bien voulu accepter d'être
notre Juge.*

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

INTRODUCTION

L'anémie de Biermer tient une place de plus en plus grande en pathologie. Bien qu'on soit ignorant de sa cause première, elle traduit l'absence d'un principe antianémique nécessaire à la maturation de globules rouges.

Et cette maladie de carence, encore mystérieuse par son étiologie, devient beaucoup plus fréquente depuis qu'on sait mieux la reconnaître et qu'on sait la traiter.

Mais si depuis plusieurs années déjà, la maladie de Biermer, s'est nettement imposée à l'esprit des cliniciens par ses formes anémiques et ses formes nerveuses, l'attention a été attirée plus récemment sur ses débuts anormaux et sur ses formes masquées, soit par une infection chronique, comme la tuberculose et le paludisme, soit par une maladie organique comme une cardiopathie, une néphropathie, ou une cirrhose du foie.

Sur les conseils de notre Maître, le Professeur Benhamou, nous avons voulu insister dans ce travail sur ces formes à début anormal, sur ces formes camouflées ou associées. Sous son éminente direction, il nous a été permis d'entrevoir l'importance pratique de ces formes, dont la guérison est fonction d'un diagnostic précoce.

Après avoir esquissé l'histoire de l'anémie de Biermer, nous nous attacherons à la description de son tableau classique en y comprenant le syndrome neuro-anémique.

Nous ferons ensuite la description des formes anormales, camouflées et associées.

Le chapitre suivant sera consacré à l'étude des aspects biologiques du syndrome Biermérien, c'est-à-dire l'étude du sang, de la moelle osseuse et de la rate.

Nous terminerons enfin, par l'étude du diagnostic et de la thérapeutique de ces formes anormales et associées.

Dans un chapitre indépendant, nous consignerons toutes les observations qui ont inspiré ce travail.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

Cette maladie de carence, est connue depuis longtemps. Elle fut décrite pour la première fois par Thomas Addison, en 1849, sous le nom « d'Anémie Idiopathique ».

La priorité des travaux d'Addison est incontestable et c'est à juste titre que les anglo-saxons appellent l'anémie pernicieuse « Anémie Addisonnienne ».

Cependant, sur le continent, l'appellation Maladie de Biermer a prévalu bien que ce fut seulement en 1872 que Biermer, de Zurich, décrivit « Quinze cas d'anémie progressive pernicieuse ».

Après lui, de nombreux auteurs apportèrent des apports nouveaux à l'hématologie de cette affection. Parmi eux, il faut surtout citer Erhlich qui décrivit le premier la mégaloblastose de la moelle osseuse.

La Pathogénie de ce syndrome fut, dès l'origine, discutée. Pendant longtemps, on considéra que l'Anémie de Biermer était l'aboutissant normal de toutes les anémies graves, et cette idée a prévalu jusqu'à la découverte de l'hépatothérapie.

Cependant, dès 1877, Fenwick, incrimine l'atrophie des glandes de l'estomac. Il attire l'attention des cliniciens sur la fréquence de l'achylie, ou du moins de l'achlororhydrie complète au cours de l'anémie pernicieuse. Il

considéra ce symptôme comme un des éléments accéssoires du syndrome.

En 1887, deux malades de Martius présentant une achorhydrie meurent d'anémie pernicieuse.

Hunter, en 1888, émet l'opinion que l'anémie est causée par une hémolysine d'origine strophococcique, à partir de streptocoques venant des voies digestives.

Après Martius, Faber se pose en champion de l'idée selon laquelle, l'anémie est un phénomène secondaire à l'absence de sécrétion gastrique. Pour lui, cette « agastrie physiologique » annihilant l'action antiseptique du milieu gastrique, entraînerait l'apparition du trouble sanguin. Cette idée se rapproche de celle défendue par Tixier dans sa thèse en 1907.

Mais des travaux récents sont venus nous apprendre que l'estomac est vraiment à l'origine de l'anémie pernicieuse, non pas par l'intermédiaire d'un microbe, mais par l'absence d'une substance dont la moelle osseuse a besoin pour produire des hématies.

Depuis longtemps, on connaissait l'influence du régime alimentaire sur l'hématopoïèse. Fraser, Ménétrier, Aubertin, se sont intéressés à cette question. Ce sont les travaux de Whipple qui ouvrent un horizon nouveau sur la pathogénie et le traitement de la maladie de Biermer.

En effet, Whipple reprend le premier cette étude et publie en 1920 et 1923 les résultats auxquels il est parvenu chez le chien.

Expérimentant sur le chien, Whipple et Robsheit-Robbins, étudient d'abord le mécanisme de la réparation des anémies et entretenues par saignée. Avec une méthode admirable, les auteurs font l'essai de divers régimes, au point de vue quantitatif et qualitatif, afin de déter-

miner l'influence de l'alimentation sur l'hématopoïese. Ils reconnaissent parmi les éléments carnés mis à l'étude, la valeur très prééminente du foie.

C'est Minot, Murphy, puis Means et Peabody qui obtiennent les premiers résultats en clinique humaine et développent par la suite une hypothèse émise par Gunn en 1910 : Ils soutiennent que l'anémie pernicieuse est due au fait que l'organisme est privé du matériel nécessaire à l'édification de la charpente globulaire et que c'est le foie, glande digestive annexe, qui préside à l'élaboration du substratum anatomique des globules.

Essayant cette opothérapie hépatique dans les anémies graves du type pernicieux cryptogénétique, Minot et Murphy constatent qu'elle possède une activité thérapeutique surprenante, bien plus élective que dans l'anémie post-hémorragique du chien. Ils jugent de cette amélioration par l'augmentation des réticulocytes dans le sang. Ils en concluent que cette fonction hépatique est supprimée ou troublée au cours de l'anémie pernicieuse.

En 1926, Minot et Murphy publient les résultats obtenus sur 140 malades.

En 1929, les travaux de Castle et ses collaborateurs, montrent d'une manière décisive qu'une déficience gastrique intervient dans la genèse du syndrome anémique. Ils découvrent le rôle d'un facteur gastrique jusqu'alors ignoré et entraînant une thérapeutique nouvelle.

Castle commence ses travaux sur l'anémie pernicieuse en 1917, avec cette idée directrice que l'achylie est sinon la cause de l'anémie pernicieuse du moins un phénomène étroitement lié à la physiopathologie de cette affection.

Le mode d'action du foie, malgré sa spécificité apparente, reste cependant assez mystérieux. Il manque un

lien entre ce que l'on sait du rôle probable de l'achylie gastrique dans la genèse de l'anémie pernicieuse et les acquisitions sur les effets thérapeutiques du foie.

Castle pense alors que l'achylie transforme un régime normal en un régime carencé, d'où la nécessité de fournir au malade un suc gastrique complet.

Cette théorie constitua l'hypothèse de travail de Castle et servit de base aux expériences longues et rigoureuses qu'il entreprit seul ou avec ses collaborateurs.

Dans une première expérience, il fait ingérer 300 grammes de muscle de bœuf cru et pulvé à un sujet normal. Une heure après, par excitation pharyngée, il provoque une régurgitation chez ce malade, recueille le contenu gastrique, ramène son p.H. entre 2,5 et 3,5 par addition d'acide chlorhydrique, et place le mélange à l'étuve pendant un temps variable de 6 à 30 heures à 37°. Le liquide est ensuite filtré, ramené à la neutralité et introduit par sonde œsophagienne dans l'estomac d'un malade atteint d'anémie pernicieuse. Dix malades sont alors choisis et cette manœuvre est renouvelée une fois par jour pour chacun d'eux. Huit sur les dix réagissent comme s'ils avaient été traités par l'opothérapie hépatique.

L'inter-réaction de la chair musculaire et du suc gastrique donne donc apparemment naissance à un « principe hémopoïétique ».

Toutefois, cette digestion « in vivo » n'est pratiquement pas utilisable et Castle et Townsed poussent l'analyse plus loin et tentent de réaliser ce principe « in vitio » :

Une quantité de suc gastrique d'histamine, variant entre 150 et 300 cc est prélevée par tubage chez un sujet normal et mise à l'étuve pendant deux heures, avec

200 grammes de viande de bœuf finement pulpée. Le mélange est ensuite administré chaque jour à 10 sujets atteints d'anémie pernicieuse et donne une réponse identique à celle que l'on aurait pu atteindre de l'opothérapie.

Castle en déduit qu'il existe dans le suc gastrique d'un sujet normal, un « facteur intrinsèque » et que l'alimentation normale d'un individu contient un « facteur extrinsèque ». Facteurs intrinsèque et extrinsèque mis en présence donnent naissance à un « facteur hémopoïétique ».

Alors s'ouvre une ère nouvelle dans la thérapeutique de la maladie de Biermer. L'opothérapie gastrique prend bientôt naissance. Elle est préconisée en 1929 par Sharp, Sturgis et Isaacs qui préparent des extraits de muqueuses gastriques de porc dont l'action se révèle en tous cas équivalente à celle du foie brut.

Dès 1930, de nombreux auteurs parmi lesquels Leschke, Allerton, Hirtzenberger, Goldhammer et Meulengracht emploient efficacement cette méthode.

Ils sont bientôt suivi en France par Achard, Aubertin, Lambin et Lemaire, Benhamou, Loeper, Olmer, et de nombreux autres. (On explique la présence du principe antipernicieux dans ces préparations par l'action *post mortem* du facteur intrinsèque, sur la muqueuse gastrique jouant le rôle de facteur extrinsèque).

Enfin, un travail récent de Sharp, Mac Ken et Van Der Hende (1931) a signalé que le tissu duodénal desséché possédait des propriétés antipernicieuses analogues à celle de l'estomac.

CHAPITRE II

LA FORME CLINIQUE HABITUELLE

On a abusé singulièrement du terme d'anémie de Biermer ou anémie pernicieuse progressive, et nombreuses sont les observations où cette appellation est employée sans justification suffisante. L'anémie de Biermer est une anémie primitive (et non le terme ultime de différentes maladies à manifestations anémiques), qui se traduit par des signes cliniques, hématologiques et biologiques.

En général, le début de la maladie est insidieux et progressif, si bien qu'il est difficile de dire quelles sont les causes déclenchantes. Cependant, dans quelques cas, il semble qu'un équilibre instable maintenu jusque-là, et qui avait conservé longtemps les apparences d'une santé satisfaisante, se trouve rompu brusquement par une cause occasionnelle. Parmi ces causes, nous citerons le surmenage physique ou intellectuel, une restriction alimentaire imposée par les circonstances ou par un régime trop strict, une blessure accidentelle ou une intervention chirurgicale, et enfin, une émotion violente comme cela se trouve dans une série d'observations où l'anémie apparaît brusquement à la suite d'un chagrin violent, d'un accident, de la perte d'une situation.

Quoi qu'il en soit, le début clinique de l'anémie de Biermer peut se faire de trois façons différentes :

1° Par des signes qui traduisent directement l'anémie.

Le début est alors insidieux, progressif et par là même longtemps ignoré car le sujet et son entourage s'habituent aux modifications insensibles qui traduisent cet état. Il s'agira essentiellement d'une fatigabilité croissante qui, peu à peu, va restreindre les occupations et l'activité du malade. Il s'y surajoute peu à peu des vertiges, des bourdonnements d'oreille, de la céphalée, des troubles digestifs ; insensiblement, le tableau se complète et le malade ne vient consulter qu'à une période où la déglobulisation est souvent extrême. On est surpris de voir des malades n'ayant pas plus d'un million d'hématies et qui, quelques jours auparavant, effectuaient tant bien que mal des tâches fatigantes.

2° Dans un certain nombre de cas, des symptômes très nets peuvent attirer l'attention, mais ces symptômes ne sont pas des symptômes d'anémie. Il s'agit essentiellement de phénomènes buccaux et linguaux.

Le premier symptôme dont se plaindront ces malades, sera l'apparition de douleurs et de brûlures de la langue. Ces douleurs et ces brûlures qui sont parfois extraordinairement intenses, sont d'ordinaire modérées. Elles apparaissent par périodes de quelques jours ou de quelques semaines et disparaissent sans laisser de traces pour récidiver en un autre endroit, et quelquefois, après plusieurs accès semblables, la douleur devient permanente ou peu s'en faut.

Des symptômes objectifs caractérisent généralement ces douleurs. On observe d'ailleurs toute une série de lésions : au moindre degré, ce sont des rougeurs localisées qui apparaissent d'ordinaire à la pointe de la langue, mais souvent sur les bords de celle-ci, plus rarement encore sur les gencives, la muqueuse jugale, le voile ou ses piliers. Ces rougeurs ont un aspect inflamma-

toire ; elles sont surélevées, lisses et brillantes ; leur contact est douloureux et elles gênent l'alimentation. A un degré de plus toute la langue où seulement sa pointe et ses parties latérales apparaissent comme lisses et dépapillées ; en tout cas, cet abrasion des papilles débute d'habitude à la pointe. Ainsi se trouve constituée « la glossite de Hunter ».

Dans d'autres cas, à ces phénomènes erythémato-inflammatoires se surajoutent des formations vésiculeuses, des aphtes, sans cesse récidivantes, confluentes et qui doivent par là même, attirer l'attention. Un aspect moins fréquent est celui de la glossite disséquante, qui d'ailleurs, sous une forme atténuée, ne laisse pas de s'associer quelquefois aux lésions précédemment décrites.

Ces diverses lésions bucco-linguales, ne sont pas absolument propres à l'anémie de Biermer, elles peuvent se voir dans d'autres anémies (probablement d'ailleurs unies par plus d'un lien à l'anémie de Biermer) et peut-être même en dehors de toute anémie. Elle peut cependant manquer dans l'anémie de Biermer constituée. Mais souvent elles en sont un des premiers signes et elles en rendent ainsi possible le diagnostic, alors que le taux d'hémoglobine se maintient à des chiffres encore normaux. Aussi, en présence de semblables symptômes, ne faut-il point manquer de pratiquer un examen approfondi du sang, qui révèle déjà des modifications caractéristiques.

3° L'anémie de Biermer peut évoluer à son début par des troubles digestifs, vomissement, diarrhée.

4° Enfin par de l'essoufflement et ces malades sont considérés comme des cardiaques à cause de leur dyspnée et des souffles que permet d'entendre l'auscultation du cœur.

PÉRIODE D'ÉTAT

Quoi qu'il en soit et quel qu'ait été le début de l'anémie de Biermer, elle se présente à la période d'état sous un aspect caractéristique. Souvent le diagnostic est fait dès la simple inspection. On peut dire que le tableau clinique de l'anémie de Biermer est caractérisé par l'association de trois ordres de symptômes :

- 1° Des troubles d'ordre général relevant essentiellement de l'anémie ;
- 2° Des troubles digestifs ;
- 3° Des troubles nerveux et psychiques.

LE TEINT. — Le teint de ces malades est déjà caractéristique. La note dominante est la pâleur, pâleur répandue sur toute la superficie du tégument, décolorant conjonctives et muqueuses. Mais au visage en particulier, et occasionnellement quoiqu'à un moindre degré, sur le reste du corps, à la pâleur s'associent d'autres nuances de coloration. D'ordinaire, c'est une teinte légèrement jaunâtre que ne va pas jusqu'à subictère, mais qui, associée à la décoloration extrême de la peau, donne cet aspect classique de « visage de cadavre » décrit par les anciens auteurs. Il s'y ajoute assez fréquemment de la pigmentation ; cette pigmentation brunâtre est d'ordinaire limitée au visage ; son origine n'est point déterminée, il peut même tourner en ictère franc, mais c'est assez rare pour que ce fait ait pu paraître caractériser une forme spéciale de la maladie.

La peau est sèche, parfois écailleuse, mais son élasticité est conservée. Les cheveux sont également secs et cassants et il n'est pas rare de les voir tomber en grande

quantité. Il existe très habituellement une pilosité diminuée dans les autres régions et en particulier dans la région axillaire qui est presque glabre. Les ongles sont souvent épaissis, ils ont perdu leur brillant, ils sont cassants.

L'ŒDÈME. — L'œdème est habituel à la face, où il demeure toutefois discret ; assez fréquemment, il s'étend aux parties déclives et apparaît aux malléoles, aux bourses. Cet œdème n'est ni d'origine cardiaque, ni d'origine rénale. Sans doute est-il dû à un trouble encore indéterminé du métabolisme de l'eau, dont nous trouverons ailleurs d'autres traces. Quoi qu'il en soit, cette association de pâleur et d'œdème du visage constitue un ensemble assez caractéristique et qui fait constamment partie du tableau de l'anémie de Biermer.

ASTHÉNIE. — C'est le premier symptôme qu'accusent les malades et c'est aussi celui qui a le plus frappé leur entourage. On voit bien des malheureux qui se traînent littéralement jusqu'au cabinet du médecin ou à la consultation d'hôpital parce que ne souffrant de nulle part, et n'ayant présenté aucune maladie caractérisée, ils ont retardé indéfiniment le moment de s'aliter. Ils présentent d'ailleurs des vertiges, des bourdonnements d'oreilles et de fréquentes syncopes.

LA CORPULENCE. — La corpulence de ces malades est conservée. Un véritable amaigrissement est inhabituel et relève de troubles digestifs extrêmes qui ne sont pas fréquents. Il n'est même pas exceptionnel de voir l'anémie de Biermer évoluer sur des sujets obèses.

DES SIGNES RESPIRATOIRES sont habituels, c'est essentiellement de la dyspnée, dyspnée d'effort, dyspnée qu'on dira « *sine materia* » et qui s'accroît avec la gravité de

l'anémie. Aux degrés extrêmes de l'évolution, elle peut devenir continue mais c'est alors presque un symptôme pré-agonique, de même que l'œdème aigu parfois signalé et qui n'apparaît guère qu'aux dernières heures de la vie.

LA CIRCULATION présente un certain nombre de troubles qui croissent d'ordinaire parallèlement à l'anémie.

La tachycardie est habituelle et, en dehors même de tout mouvement fébrile, le pouls bat aux environs de 100.

La tension artérielle est basse, et il n'est pas rare d'avoir une tension maxima aux environs de 8 à 9 (à l'appareil de Vaquez).

Le cœur montre à la palpation et à la radioscopie une dilatation moyenne, mais presque constante. La pointe du cœur atteint ou dépasse la ligne mamelonnaire ; elle est abaissée d'un ou deux travers de doigt.

L'auscultation révèle des souffles : un souffle systolique s'entend au foyer pulmonaire ; il se propage vers le bas, le long du sternum ; un peu moins souvent, existant seul du coexistant avec le précédent, un souffle systolique s'entend au foyer mitral, il se propage plutôt vers la ligne médiane et les vaisseaux du cou que vers l'aisselle. On a beaucoup discuté sur l'existence d'un souffle diastolique siégeant à la base du cœur ; un tel souffle serait bref, se propagerait peu, s'il existe, ce ne doit certes pas être fréquemment. La Pathogénie de ces souffles est mal éclaircie. On entend de plus des souffles discontinus, soit un véritable « Bruit de diable » ; enfin, il n'est pas rare de voir un érétisme particulier de ces vaisseaux qui en rend les battements visibles à distance. Ajoutons que l'intensité de ces souffles croît avec le degré de l'anémie.

DES TROUBLES URINAIRES sont à peu près constants ;

il est ordinaire de noter une polyurie très accentuée des chiffres de 2 litre 1/2 à 3 litres sont presque habituels. Cette polyurie s'accompagne évidemment d'une diminution de la densité urinaire, qui est assez habituellement égale ou inférieure à 1.010.

Les urines sont assez souvent pâles, et contrairement à ce qu'on a dit, il est fréquent mais non pas obligatoire, qu'elles contiennent une quantité excessive d'urobiline. L'albumine n'est point rare, et elle existe dans presque la moitié des cas mais c'est ordinairement à l'état de traces et une albuminurie notable, à plus forte raison une cylindrurie, est un fait exceptionnel. L'indican se trouve habituellement en quantité fort grande dans ces urines ; peut-être est-il en rapport avec une anomalie de la flore intestinale : quoi qu'il en soit, sa teneur diminue avec l'amélioration de la maladie.

Il est intéressant de noter que très fréquemment, on trouve à l'autopsie de ces malades, les signes anatomiques d'une néphrite qui souvent n'avait pas fait autrement sa preuve. Cette néphrite peut appartenir d'ailleurs à des types anatomiques fort divers.

La nature de la polyurie que nous trouvons si constamment n'est pas élucidée. Peut-être n'est-elle pas en rapport direct avec l'anémie, car elle peut manquer avec des degrés de déglobulisation extrême ; et d'autre part, elle peut ou augmenter ou même apparaître avec l'amélioration du taux globulaire. Certains auteurs pensent qu'il s'agit d'une polyurie d'origine centrale hypophysaire. D'autres pensent que ce sont les reins lésés qui ont perdu le pouvoir de concentrer les urines.

LA TEMPÉRATURE de ces malades est normale dans deux tiers des cas ; elle est fort irrégulière et on ne peut guère en décrire un type unique. Tantôt elle ne dépasse

pas 37°, tantôt elle atteint 39°. Mais il est fréquent qu'elle dépasse ce chiffre. Ces variations dans le nycthémère sont des plus irrégulières et on observe très souvent un type inversé. Mais chez tous les malades, on peut observer des ascensions brusques et des chutes inopinées, tout aussi inexplicables.

Le degré de la fièvre n'est pas en rapport avec l'intensité de l'anémie. Cependant, on peut dire qu'en général, les formes très fébriles sont plus graves que les autres et il n'est pas rare de voir tels les aspects que nous dirons être hypoplastiques ou aplastiques. C'est aussi le cas des formes aiguës. Cependant, le rétablissement de la température n'est pas toujours parallèle à l'amélioration du taux globulaire. Bien plus, pendant le traitement, on observe fréquemment des poussées fébriles assez vives. Cependant, quand la guérison clinique est obtenue, l'apyrexie est également observée.

II. — TROUBLES DE L'APPAREIL DIGESTIF. — Ces troubles sont constants, souvent précoces, ils précèdent l'anémie, la conditionnent en partie, lui survivent.

LES PHÉNOMÈNES BUCCO-PHARYNGÉS sont souvent, nous l'avons vu, les premiers signes de la maladie ; à la période d'état, on ne laisse pas de les rencontrer encore. A ce moment, d'ailleurs, les phénomènes douloureux ont pu s'atténuer. Mais on retrouve encore la langue de Hunter, lisse, brillante, décapillée et les éruptions vésiculaires ne sont pas exceptionnelles.

Les gencives sont souvent gonflées et saignantes, les dents sont mauvaises, les caries sont fréquentes ou au contraire, on peut observer de l'alvéolyse, entraînant le déchaussement et la pyorrhée. La septicité buccale est augmentée.

On observe quelquefois des brûlures de la région pharyngée, pouvant entraîner une dysphagie passagère, mais qui est au demeurant trop rare et trop partielle pour qu'on puisse isoler une forme dysphagique de l'anémie de Biermer comme on a fait pour l'anémie achylique.

L'APPÉTIT est capricieux ; il est classique de dire qu'il est diminué, et, en effet, cela n'est pas rare, on peut même observer une véritable anorexie souvent élective pour la viande. Mais au moins assez souvent on voit cette anorexie alterner avec un appétit normal et nous avons même vu souvent les malades être doués d'un appétit voir au pire de leur déglobulisation.

LES VOMISSEMENTS ne sont pas exceptionnels et surviennent sans cause apparente, d'ordinaire peu de temps après le repas. Dans quelques cas graves, on observe des vomissements incoercibles, bilieux et parfois même teintés de sang.

L'ESTOMAC est examiné avec le plus grand soin ; à la palpation, il est difficilement senti, car il existe souvent un certain degré de météorisme. Parfois, on trouve dans la région pylorique une masse mal limitée et qui pourrait faire croire à un cancer. Il ne s'agit d'habitude que d'une hypertrophie musculaire.

L'EXAMEN RADIOLOGIQUE montre l'absence habituel de dilatation gastrique et de plus, assez fréquemment, une série d'altérations qui, à un degré extrême, feraient assez bien penser à un cancer. Mais d'ordinaire, l'examen pratiqué après simple ingestion de bouillie opaque, montre seulement de l'hypermotilité. La radiographie des plis montre des images anormales, mais qui n'ont rien de caractéristique :

Les plis longitudinaux sont bien développés, mais leurs crêtes et leurs sillons sont estompés et la pression du disticteur les fait disparaître, plus aisément qu'il ne serait normal. Sur les radios de profil, on voit au niveau de la grande courbure, des échancrures arciformes, aux contours polycycliques qui lui donnent un aspect dentelé ; plus rarement, des aspects analogues se dessinent sur la petite courbure au voisinage de l'autre. De telles images sont persistantes, puis s'effacent soudain en dehors de toute intervention thérapeutique, pour réapparaître sans cause visible.

Dans d'autres cas, on observe au contraire soit l'absence de plis, soit de tous petits plis serrés, ou encore des taches arrondies qui font penser à un polype de l'estomac.

Il faut bien reconnaître d'ailleurs qu'aucune de ces images n'est caractéristique.

LE TUBAGE GASTRIQUE est une épreuve de la plus extrême importance, encore faut-il pour en tirer tous les renseignements qu'on est en droit d'en attendre, le pratiquer en usant de certaines précautions. Un fait curieux quand on administre un repas d'épreuve, est de constater qu'une heure plus tard, l'estomac est vide ou à peu près. Il faut donc pratiquer le tubage au bout d'une demi-heure. Et même dans ce cas, il ne reste souvent plus grand chose.

Dans la majorité des cas, le suc gastrique ramené ne contient ni acide chlorhydrique libre, ni pepsine, ni labferment. Il existe, par contre, une augmentation du mucus. Cependant, il est des cas indiscutables où persiste de l'acide chlorhydrique libre, quoique en proportions moindres que normalement. On peut estimer le nombre de ces cas à 3 p. 100. Toutefois, même quand existent de

l'acide chlorhydrique et de la pepsine, il n'existe point de « Facteur de Castle » dans le suc gastrique. La recherche de ce facteur est si importante que nous en indiquons en quelques mots la technique. C'est *l'épreuve de Singer* :

« On injecte sous la peau d'une série de rats, 5 centimètres cubes de liquide gastrique prélevé par tubage. Au bout de trois à cinq jours, on observe une poussée réticulocytaire importante chez ces animaux quand le facteur est présent dans le suc gastrique. Indiquons qu'il faut prendre la précaution d'examiner la réticulocytose du rat avant d'utiliser l'animal ; car nombre de ces animaux sont parasités par les flagellés et présentent du fait de petites hémorragies, une réticulocytose habituellement supérieure à 5 p. 100. »

Ajoutons, pour être complet, qu'il existe au moins une observation d'anémie de Biermer indiscutable où on a trouvé le facteur de Castle présent dans le suc gastrique. Encore que cette observation soit isolée, il n'en faut point méconnaître l'importance.

Fréquemment, on se contente aujourd'hui de rechercher la composition du suc gastrique après tubage à jeun et injection d'histamine. Les résultats sont les mêmes, l'achylie bierménienne est rebelle à l'histamine.

LA GASTROSCOPIE de Ménétrier et Chevallier a été récemment pratiquée d'une façon assez courante dans l'anémie de Biermer. Elle montre une atrophie « en aires » de la muqueuse gastrique ; la confluence de ces aires en vastes zones atrophiques est exceptionnelle ; le traitement les ferait régresser.

LES TROUBLES INTestinaux sont fréquents ; la traversée digestive est souvent troublée, mais tantôt en plus,

tantôt en moins. Ce qui est presque habituel, c'est l'observer de la diarrhée sans cause qui alterne capricieusement avec de la constipation. C'est une diarrhée indolore, parfois si abondante qu'on dirait d'une fièvre typhoïde. Ce symptôme peut prendre une telle importance qu'il risque d'amener une véritable dénutrition et par là de compromettre l'effet de la thérapeutique. Souvent en cas de diarrhée rebelle, on observe des selles extrêmement riches en graisse, comme dans la sprue : soit qu'il s'agisse réellement de cette affection, ce qui doit être bien rare, soit que sur ce symptôme, on ait porté à tort un tel diagnostic, ce qui est certainement plus fréquent.

Indiquons que l'urobiline fécale est souvent augmentée; des selles décolorées sont inhabituelles. Enfin, un melaena occulte est de règle. Ajoutons encore qu'il ne faudra jamais manquer de rechercher dans les selles les œufs de parasites intestinaux.

LE FOIE est d'ordinaire légèrement tuméfié, mais ce trouble est toujours modéré.

LA RATE est augmentée de volume dans certains cas. Mais dans la règle, elle n'est jamais palpable.

DES TROUBLES NERVEUX ET SENSORIELS sont en rapport avec l'anémie indépendamment du syndrome neurologique de l'anémie de Biermer que nous allons étudier plus loin. La fatigue fait partie de la symptomatologie habituelle. Elle s'accompagne assez souvent d'une insomnie nocturne qui contraste avec une somnolence diurne qui dans les cas extrêmes peut aller passagèrement jusqu'au coma. Les malades se plaignent habituellement de céphalés, de bourdonnements d'oreilles. Enfin, bien que d'ordinaire ils n'accusent pas d'amblyopie, il est habituel de

trouver une acuité visuelle diminuée de plusieurs dixièmes ; l'examen du fond de l'œil ne laisse pas généralement de découvrir des lésions que l'on considère comme assez caractéristiques : la rétine est pâle, jaunâtre, la pupille se distingue souvent mal du reste de la rétine ; les vaisseaux décolorés sont entourés d'un manchon d'œdèmes. Il existe autour de la pupille des zones œdématisées et de petites hémorragies. Cet aspect se distingue nettement de celui de la rétinite leucémique. Une névrite optique vraie n'est pas exceptionnelle.

EVOLUTION

Non traitée. — L'anémie de Biermer évolue fatalement vers la mort, mais cette évolution ne se fait pas sans rémission spontanée, c'est, en effet, une anémie à rechute et il est souvent possible que d'innombrables rémissions se soient produites avant que le malade ait été amené à consulter pour la première fois. Mais la défaillance terminale arrive, la malade meurt soit à cause de l'anémie, soit au cours d'une affection intercurrente.

Traitée. — L'évolution est tout autre, sous l'influence de l'organothérapie, on voit le syndrome anémique subir des rémissions prolongées, ou même par un traitement approprié guérir complètement. Nous avons vu une crise réticulocitaire apparaître vers le huitième jour et le nombre des globules rouges s'accroître progressivement pour devenir normal au bout de quelques semaines. Les signes d'anémie s'atténuent, la glossite spéciale disparaît, les troubles nerveux s'atténuent.

Telle est la forme clinique habituelle de la maladie de Biermer.

LE SYNDROME NEURO-ANÉMIQUE

A ce syndrome anémique habituel de la maladie de Biermer, se surajoute fréquemment comme l'expérience clinique l'a montrée, un syndrome nerveux affectant, en règle générale le type médullaire et qui serait actuellement considéré plus comme terme évolutif de la maladie, que comme complication de celle-ci.

C'est sous le nom de syndrome neuro-anémique, qu'on a pris l'habitude de décrire cette association médullaire. On constate souvent une évolution entièrement indépendante du syndrome anémique et du syndrome neurologique.

Bien plus, celui-ci peut parfois prendre le pas sur le syndrome anémique et le précéder.

Qu'un syndrome neurologique puisse être en relation avec une anémie pernicieuse, est une notion déjà ancienne qui date de 1887 et que l'on doit à Lichtheim. Celui-ci rapportait deux observations d'anémie pernicieuse au cours desquelles s'étaient développés un syndrome rappelant le tabés, mais qu'il différençia de cette affection, en particulier par la rapidité de l'évolution qui fut seulement de quelques mois. Il établissait donc pour la première fois, la notion des troubles médullaires liés à l'anémie pernicieuse et isolait la forme pseudotabétique de ces manifestations.

Peu à peu des observations nouvelles étaient publiées ; deux contributions ont été de première importance pour fixer le cadre nosologique de l'affection et établir certains de ses aspects cliniques : celle de Risien Russel, Batten et Collier, qui dans un remarquable mémoire, en

1901, décrivaient sous le nom de « dégénérescence combinée subaiguë de la moelle » un syndrome, caractérisé par l'évolution progressive et rapide de troubles parétiques, de troubles atatiques et de troubles sensitifs, traduisant la dégénérescence combinée des cordons postérieurs et latéraux de la moelle, tantôt accompagné d'anémie, tantôt évoluant sans anémie. Ce syndrome réalise un des aspects les plus typiques des syndromes neuro-anémiques, dont ces auteurs ont très bien précisé les caractères cliniques et anatomiques. C'est ensuite la contribution de Dejerine et de ses élèves qui, à partir de 1913, isolaient le « Syndrome des fibres radiculaires longues des cordons postérieurs » caractérisé par des troubles de la sensibilité profonde, de l'ataxie de la diminution ou de l'abolition des réflexes tendineux, en insistant sur ses manifestations sensitives.

En somme, les accidents nerveux de l'anémie pernicieuse étaient démontrés comme relevant de lésions d'ordre médullaire (principalement au niveau des cordons latéraux ou des cordons postérieurs (ou des deux à la fois) et comme revêtant deux grands types : celui d'une sclérose combinée subaiguë (le mot de sclérose d'ailleurs étant mauvais et devant être remplacé par celui plus vague de dégénérescence) ou celui d'un pseudo-tabés ou syndrome des fibres longues des cordons postérieurs.

Entre temps, les relations entre les anémies et les troubles neurologiques se développant au cours de leur évolution, soulevaient de nombreuses discussions, le rôle de l'anémie dans la genèse des troubles, soutenu par nombre d'auteurs, était rendu très douteux du fait des observations où les troubles nerveux précédaient l'anémie, des nombreux cas où il n'y avait pas concordance entre les deux syndromes, des faits enfin où le syndrome

neurologique était absolument identique aux cas avec anémie, mais où celle-ci faisait défaut jusqu'à la fin ; aussi s'établissait peu à peu l'idée d'une coexistence de l'anémie et du syndrome neuro-anémique, reliés par une même cause pathogénique de nature généralement indéterminée ; cette opinion a été fort bien défendue dans la thèse de M. Mathieu qui a apporté en 1925, une importante synthèse des syndromes neuro-anémiques, avec des faits anatomo-cliniques très bien étudiés, une étude approfondie des variétés cliniques de l'affection dont il a bien montré les variations et les traits d'union.

Il faut enfin signaler un groupe de travaux très importants que l'on doit surtout à l'école anglaise de Hurts et Bell et qui a essayé d'éclairer la pathogénie obscure des syndromes neuro-anémiques. Ces auteurs ont insisté sur l'achlorhydrie absolue qui est à peu près constante dans tous les cas d'anémie pernicieuse (90 %) et qui se retrouve constamment dans les syndromes neuro-anémiques (100 %) examinés par eux.

ETUDE CLINIQUE

L'aspect clinique le plus typique est celui *d'une dégénérescence combinée médullaire subaiguë*.

Chez un sujet d'âge moyen, 40 à 45 ans le plus souvent, apparaissent soit des troubles fonctionnels ressortissant à un état anémique, soit des troubles fonctionnels nerveux, quand ils ne sont pas intimement associés. Les premiers consistent en fatigue générale, lassitude ; en vertiges, bourdonnements d'oreilles, troubles visuels ; en troubles digestifs, anorexie, nausées, vomissements ; en troubles généraux ; pâleur des téguments et des muqueuses, poussées fébriles parfois. Les seconds consis-

tent essentiellement en paresthésies et en troubles moteurs ; les paresthésies sont souvent importantes et variées ; engourdissement, fourmillement, sensations anormales diverses dans les membres inférieurs, quelquefois aussi à l'extrémité des membres supérieurs ; les troubles moteurs consistent en lourdeur des jambes, gêne et fatigue rapide de la marche, parfois dès ce moment légère incoordination.

Après cette phase initiale, qui peut durer d'un à deux mois, à un an et même plus dans les formes lentes, on se trouve devant un accroissement notable des troubles précédents qui généralement ne laisse pas le sujet indifférent et permettra au médecin de faire un examen objectif relevant des signes importants traduisant l'atteinte du faisceau pyramidal et des voies longues des cordons postérieurs, soit un syndrome de sclérose combinée ou mieux de dégénérescence combinée de la moelle. La marche est troublée de façon notable ; elle est à la fois spasmodique et incoordonnée, mélange de démarche spasmodique et de démarche ataxique. La statique est d'ailleurs très incorrecte, révélant une instabilité et une hypotonie notables ; les yeux fermés, l'instabilité est considérablement augmentée, et il existe souvent un signe de Romberg des plus nets. La force musculaire est diminuée au niveau des groupes fléchisseurs, les allongeurs des membres inférieurs restant bien conservés. Les réflexes tendineux sont vifs, même polycynétiques, plus rarement, ils sont déjà diminués ou abolis, il existe souvent un clonus du pied bilatéral et un double signe de Babinski. L'étude de la sensibilité révèle, au point de vue subjectif, la persistance ou l'accroissement des paresthésies initiales (fourmillements, engourdissement, sensation de froid ou de chaleurs anormales, sensation de ruissellement le long de la peau, même sensations

électriques à l'examen objectif, l'intégrité de la sensibilité superficielle (tact, piqures, sensations thermiques) avec au contraire une atteinte précoce et importante de la sensibilité profonde, perte de la notion de position, perte de la sensibilité vibratoire, fréquemment même, déjà astéréognosie aux deux mains, la sensibilité profonde peut être troublée au point que le sujet perd ses jambes dans son lit, comme un tabétique. Enfin les épreuves de coordinations mettent en évidence l'ataxie sur laquelle le trouble de la marche attirait déjà l'attention : les épreuves du talon sur le genou, de toucher un objet avec les doigts de pied sont très perturbées, et encore plus les yeux fermés ; quand les membres supérieurs sont déjà touchés, il existe de même à ce niveau des troubles dans l'épreuve du doigt et le nez, dans l'épreuve des marionnettes.

En somme, à ce moment est réalisée une paralysie spasmodique avec signes de Babinski bilatéral, à laquelle s'associent une incoordination de la marche, un signe de Romberg, des troubles subjectifs sensitifs, des troubles sensitifs dissociés portant électivement sur la sensibilité profonde et des troubles objectifs de la coordination à type d'ataxie. Dans certains cas, les réflexes tendineux sont déjà devenus très faibles ou même sont abolis, créant ainsi ce tableau spécial d'une paraplégie spasmodique avec réflexes abolis et ataxie, soit un tableau analogue à celui d'un tabés combiné à un paraplégie spasmodique.

Laissés à eux-mêmes, les troubles s'aggravent plus ou moins rapidement, la marche devient de plus en plus difficile nécessitant l'emploi de cannes, les jambes traînant sur le sol par paralysie, ou lancées à la manière des tabétiques, et finalement le malade est confiné au

lit. Les réflexes tendineux s'affaissent et disparaissent, le signe de Babinski persiste et s'accompagne alors de réflexes de défense, plus ou moins marquées. La diminution de force s'étend et s'aggrave au point de ne plus permettre de mouvements spontanés ; les membres supérieurs s'affaiblissent à leur tour, en devenant de plus en plus maladroits, par incoordination. Des troubles sphinctériens font leur apparition, des atrophies musculaires et même des escarres. Quant aux troubles sensitifs, les troubles de la sensibilité profonde deviennent massifs, mais s'accompagnent alors de troubles plus ou moins importants de la sensibilité superficielle, toujours moins importants que les précédents, enfin en dernier lieu, au stade de grande paraplégie flasque, surviennent des complications intercurrentes (escarres broncho-pneumonies) quand la mort ne survient pas par suite des progrès de l'anémie.

Actuellement ce tableau évolutif est transformé par l'hépatothérapie, instaurée dès le début de l'évolution du syndrome.

En effet, avant l'hépatothérapie, l'évolution de tous les syndromes neuro-anémiques était fatale, leur marche progressive en un an à deux ans. Dans quelques cas rares, l'affection semblait se fixer et ne plus progresser.

Avec l'hépatothérapie, le tableau a changé, l'affection ne progresse plus. Souvent elle regresse et, dans certains cas, la régression équivaut presque à une guérison. Les troubles moteurs sont les premiers améliorés, les troubles sensitifs persistent le plus constamment.

Il est important de noter que l'intensité de ces séquelles est d'autant plus grande que les syndromes neuro-anémiques ont été reconnu et traités plus tardivement.

Un diagnostic précoce qui n'a pas laissé aux lésions le temps de s'organiser est donc un facteur de pronostic de premier ordre. De ce fait, le principal élément de pronostic des syndromes neuro-anémiques, réside dans la précocité de leur diagnostic et dans l'instauration d'un traitement empêchant l'établissement définitif des lésions médullaires.

CHAPITRE III

LES FORMES ANORMALES

La forme classique débute donc, comme nous venons de le voir, par une triade symptomatique réalisant un syndrome anémique, un syndrome digestif, un syndrome nerveux.

Toutefois, en dehors de ces débuts prévisibles, il n'est pas rare de voir l'anémie de Biermer s'installer dans de conditions trompeuses. C'est ainsi qu'une anorexie tenace, qu'une diarrhée incoercible prolongée pendant des mois, malgré toute thérapeutique fera souvent faire de ces malades des digestifs, des hépathiques, ou encore qu'une dyspnée « *sinemateria* » avec souffles sera mise sur le compte d'une cardiopathie.

On a même opéré (c'est le cas de notre observation n° 9) tel malade pour ulcère ou cancer gastrique.

Parfois on prendra ces malades pour des nerveux ou des psychiques.

Nous voudrions donc insister dans ce chapitre sur ces formes à début anormal qui font errer le diagnostic et qu'il importe d'avoir toujours présentes à l'esprit.

LA FORME VESICULAIRE

Nous avons constaté en étudiant la forme clinique normale que le subictère débutait fréquemment. Plus souvent l'ictère franc peut se voir. Mais dès qu'on pratique

un examen hématologique, l'image sanguine de l'anémie de Biermer ne laisse pas de s'imposer et d'affirmer le diagnostic. Plus grave sont les cas où le diagnostic posé est celui d'ictère d'origine hépathique (voir observation n° 10).

Dans d'autres cas, il s'agit de porteur de cholecystites. Une étude détaillée et objective de chaque malade permet cependant d'éviter de graves erreurs auxquelles ces coïncidences cliniques n'exposent que trop aisément.

Dans une de nos observations, il s'agissait d'une malade de 50 ans, entrée dans un service de chirurgie pour ictère par rétention. Début insidieux, par lassitude, puis apparition d'un ictère, variant par moment d'intensité accompagné de douleurs dans l'hypochondre droit, irradiant à l'épaule droite, sans vomissement, mais laissant l'ictère plus foncé. Point vésiculaire à la palpation.

Un examen sanguin et un tubage gastrique permettent de poser le diagnostic d'anémie de Biermer.

Itelson (service des maladies internes de l'Hôpital, président Moscick, à Lodz) rapporte deux observations de malades. L'une de 20 ans, qui fut tout à coup prise de frissons, d'élévation de température et de douleur l'hypochondre droit, irradiant vers l'omoplate droite. Le lendemain, apparition d'un ictère intense. Dans les urines, urobiline peu augmentée, bilirubine abondante, foie douloureux, palpable sur deux travers de doigt au-dessous du rebord costale. Rate normale, la température reste au-dessus de 39° durant trois semaines, ensemencement du sang, résultat négatif. La formule sanguine pratiquée alors fait poser le diagnostic d'Anémie de Biermer. Soumise au foie de veau, les phénomènes inflammatoires des voies biliaires cèdent, la formule sanguine se rapproche de la normale.

Dans une autre observation rapportée par le même auteur, il s'agissait d'une femme de 50 ans, qui présentait des douleurs à l'hypocondre droit, elle demeure alitée un mois, soignée pour une cholécystite. La malade accusa du pyrosis et quelques fois des douleurs dans la région de la vésicule biliaire.

La malade est alors hospitalisée. A l'examen, pâleur, foie gros, achylie gastrique, la formule sanguine est celle de l'anémie de Biermer. Soumise au foie de veau, pas d'amélioration d'abord, reprise de douleurs vésiculaires. Le traitement est poursuivi et on note dans le deuxième mois, une amélioration sensible, la vésicule biliaire est indolore, la formule sanguine est normale.

LA FORME GASTRIQUE

Forme de début fréquente qui peut en imposer pour un cancer de l'estomac. Les signes fonctionnels anorexie élective, vomissement, présence de sang dans les selles, sont les mêmes. L'altération de l'état général, la pâleur ou le subictère sont mis sous le compte du cancer. L'examen de l'estomac peut montrer une tumeur phylorique, le tubage révélant l'achlorhydrie gastrique, l'examen radiologique même qui décèle quelque fois une image pseudo-lacunaire, tout est en faveur d'un cancer gastrique. A ce moment, on pourrait poser facilement le diagnostic d'une anémie cancéreuse et seul un examen hématologique approfondi et une épreuve thérapeutique permettent d'éviter cette erreur et de poser le diagnostic d'anémie de Biermer.

Dans une observation (observation n° 9) recueillie dans le service de notre Maître, il s'agissait d'une femme qui présentant une anorexie élective avec grand affaiblissement, vomissement après chaque injection alimen-

taire. Hospitalisée dans un service de chirurgie, les examens radiologiques semblent montrer une lésion gastrique. Devant l'intensité des troubles, une laparotomie est pratiquée. Aux dires de la malade, on ne trouve rien et on renferme la paroi. Evacuée salle Maillot quelques mois plus tard, l'examen de sang permet de poser le diagnostic d'anémie de Biermer. Mais alors à ce moment apparaissent des troubles nerveux importants et la malade meurt.

LA FORME INTESTINALE

Bien que moins fréquente, il est une forme où les signes intestinaux prennent le premier pas de la scène clinique. On comprend aisément que cette forme sera une source constante d'erreur diagnostique. Il nous a été donné fréquemment, d'observer dans le service de notre Maître des sujets qui présentaient un riche syndrome intestinal, sujets soignés depuis longtemps pour une diarrhée, incoercible et rebelle à tout traitement, qui en avaient été imposé pour une diarrhée parasitaire. Chez ces sujets encore anorexiques, l'examen des selles permettait de déceler souvent l'existence d'une proportion anormale de substances graisseuses, accompagnées de quelques cas de parasites tels que lamblas ou botriocéphales.

Chez ces malades, l'examen se complétait quand on mettait, naturellement sur le compte de l'état digestif, l'atteinte déjà sérieuse de l'état général. Et ce syndrome intestinal était bien sous la dépendance d'une anémie de Biermer, car si l'on pensait chez de tels malades à pratiquer un examen hématologique et un tubage gastrique, on découvrirait dans le sang, les formes caractéristiques de l'anémie hyperchrome et une achylie gastrique.

Enfin l'hépathothérapie instituée, venait confirmer l'origine du syndrome intestinal en même temps qu'elle en faisait disparaître des manifestations.

LA FORME PARESTHESIQUE PURE

La forme paresthésique pure mérite d'être isolée, nous avons insisté dans le tableau clinique habituel sur l'élément paresthésique qui est constant.

Ces paresthésies constituent souvent un symptôme initial qui est le premier, généralement, à attirer l'attention du malade et qui va se prolonger pendant toute l'évolution. Il est des cas où elles sont isolées pendant longtemps.

Alajouanine et Abrami ont rapporté à la Société Médicale des hôpitaux une observation où cette forme resta pure pendant des mois.

« Il s'agissait d'un homme de 48 ans, entrepreneur, qui avait été vu un an auparavant pour troubles paresthésiques divers qui dataient depuis plusieurs mois.

Ces paresthésies, très bien décrites par le sujet, qui s'en plaignait vivement, étaient nombreuses et variées ; sensation des membres inférieurs lourds et gourds, sensation de picotements, sensation de chaleur et de froid aux jambes, sensation de membre pris dans une sorte de gaine, sensation de peau spéciale avec un contact impression électrique, etc... Ces paresthésies diminuaient après le repas, reparaisant quelques heures après. Or, l'examen objectif était rigoureusement négatif : la force, la statique, les réflexes, la sensibilité étaient normales. Il n'y avait pas d'intoxication éthylique. L'idée d'un syndrome neuro-anémique soulevé à ce moment, fut rejetée, à cause de l'absence de signes cliniques, d'une coloration normale, des téguments et des muqueuses. Un an

après, le malade revu par ces deux auteurs. Il accusait toujours les mêmes troubles, avec une ténacité qui lui semblait extrêmement pénible. Ses descriptions étaient les mêmes. L'examen objectif était toujours à peu près négatif : mais les réflexes étaient plus faibles que l'an dernier et la sensibilité profonde ne paraissait pas absolument précise pour la notion de position. Il s'agissait de nuances qui incitèrent les auteurs à reprendre de nouveau l'hypothèse de syndrome neuro-anémique : un examen hématologique montrait un taux de globules rouges sensiblement normal. Mais la valeur globulaire était un peu supérieure à l'unité, et surtout la mensuration des hématies montrait qu'il existait plus de 30 % de globules rouges avec un diamètre supérieur à 8 μ , soit une mégalocytose considérable.

Le diagnostic d'anémie pernicieuse fut certain et le sujet fut mis à l'hépatothérapie qui donna une sédation rapide de l'intensité de ces paresthésies. »

Cette observation est donc très intéressante par l'aspect clinique limité à des paresthésies persistantes, par la difficulté à identifier une anémie pernicieuse atypique par l'intérêt de la recherche de la mégalocytose.

LA FORME PARAPLEGIQUE PURE

La forme paraplégique pure est plus rare que la forme localisée, en apparence, aux cordons latéraux ; il faut dire, en effet, en apparence, car ces troubles sensitifs subjectifs sont presque toujours ébauchés, ainsi qu'une certaine atteinte de la sensibilité profonde, témoignant de la non-intégrité des cordons postérieurs ; en somme, il s'agit d'une dégénérescence combinée médullaire, mais où, l'atteinte du cordon latéral et de la voie pyramidale, est cliniquement très prépondérante.

L'observation résumée en est un exemple :

D..., 44 ans, vient nous consulter en septembre 1931 pour une paraplégie spasmodique. Cette paraplégie s'est installée progressivement mais rapidement. En juillet 1931, il a ressenti des sensations paresthésiques consistant en impression de constriction, de raideur des muscles du ventre, en fourmillements et picotements des orteils et des doigts, en sensation de fluide électrique descendant dans le dos à l'occasion des mouvements du cou. Puis peu après les mictions deviennent difficiles, obligeant le sujet à pousser : enfin, en août, il s'aperçoit qu'il ne peut courir après l'autobus, que le membre inférieur droit est anormalement lourd, soulevé avec difficulté, qu'il traîne la pointe de ce pied sur le sol. Un médecin porte alors le diagnostic de myélite syphilitique et fait sans résultat un traitement de cyanure de mercure intraveineux. En septembre, quand ce malade est vu pour la première fois, la paraplégie s'est complétée et le membre inférieur gauche s'est pris à son tour. On constate, à l'examen une démarche spasmodique typique avec pied droit surtout râclant le sol, une force des membres inférieurs sensiblement normale, mais une contraction nette des deux membres inférieurs ; les réflexes tendineux sont vifs, polycinétiques, avec clonus du pied et signe de Babinski bilatéral. Les sensibilités superficielles (tactile, douloureuse et thermique) sont normales, mais la sensibilité profonde est nettement perturbée : il existe un retard important dans la perception des vibrations du diapason et un trouble net des attitudes segmentaires. Il n'y a pas de troubles de la coordination.

Les membres supérieurs, les pupilles, sont normales.

En somme, on se trouve devant une paraplégie spasmodique où les signes pyramidaux réflexes et la contraction prédominent sur la parésie qui est presque nulle.

Une note spéciale est fournie par les paresthésies et par les troubles, non grossiers mais certains de la sensibilité profonde. Ils nous incitent à un examen hématologique qui montre un nombre de globules rouges et un taux d'hémoglobine normal. L'examen du liquide céphalo-rachidien est également négatif, la réaction de B.W. négative dans le sang.

L'existence des paresthésies et des troubles sensitifs profonds, le développement rapide de cette paraplégie, nous incite malgré l'examen hématologique négatif, à tenter l'hépatothérapie. Or, après 42 jours de traitement par le foie de veau, l'amélioration est déjà très nette ; elle se poursuit en 1932, mais le traitement ayant été cessé, on assiste alors à l'apparition de l'anémie qui, en mai, se traduit par une certaine pâleur et l'examen hématologique montre alors 2.050.000 globules rouges, avec 80 % d'hémoglobine, soit une anémie importante avec valeur globulaire supérieure à l'unité. Le traitement de foie de veau est alors repris et, en septembre, le taux des globules rouges est remonté à 4.720.000 ; les troubles neurologiques ont toujours allés s'améliorant depuis la fin de l'année précédente ; la marche est possible, sans fatigue, pendant plusieurs heures ; la démarche est vive, il y a une ébauche de clonus, mais les réflexes cutanés restent sensiblement normaux, la force bonne, le réflexe plantaire est en flexion des deux côtés. Il persiste une légère raideur des membres inférieurs : et surtout les paresthésies persistent encore et les troubles sensitifs n'ont pas regressé.

Ultérieurement, en octobre 1932, les signes objectifs sont les mêmes, mais le traitement de foie ayant été arrêté, les globules rouges sont tombés rapidement à 3.670.000. Depuis cette époque, l'hépatothérapie n'a plus été cessée.

L'état neurologique reste stationnaire : persistance des paresthésies : fourmillements, constriction abdominale, prurit dorsal ; marche normale, réflexes vifs sans signe de Babinski, troubles de la notion de position et de la sensibilité vibratoire.

En résumé, il s'agit là d'une paraplégie spamodique presque pure où l'atteinte des cordons latéraux n'est cependant pas isolée, comme le montrent les paresthésies et les troubles de la sensibilité profonde : ceux-ci ne sont cependant pas suffisants pour donner lieu à de l'ataxie. Il est probable que de telles formes, intéressantes à connaître, car on pense généralement devant de tels cas à une myélite, sans l'hépatothérapie, eussent évolué assez vite vers une dégénérescence combinée subaiguë de la moelle. Le traitement a fait à peu près complètement disparaître le syndrome pyramidal, laissant persister les troubles sensitifs subjectifs et objectifs, qui semblaient être cependant au second plan du tableau clinique.

LA FORME PSYCHIQUE

La fréquence des perturbations de la sphère psychique est diversement appréciée par les auteurs. Selon Young Arthur, les troubles mentaux pourraient être saisis dans 4,5 % des cas d'anémie de Biermer. Le fait est à retenir, car la statistique de cet auteur est considérable et porte sur 515 cas dont 103 compliqués de myélose funiculaire. La statistique de Woltmann comporte un pourcentage beaucoup plus élevé : 35 %.

Parmi les malades dont les observations figurent dans le travail de P. Mathieu, trois présentaient des perturbations psychique très diverses d'ailleurs : délire de persécution, confusion, dysmnésie, troubles du langage.

Bien d'autres phénomènes psychiques ont été signalés

depuis la dépression mélancolique simple ou l'excitation maniaque jusqu'à l'affaiblissement démentiel. Mais si la symptomatologie psychique apparaît assez diverse, il n'en reste pas moins que certains phénomènes se montrent avec une particulière fréquence : le délire paranoïde de persécution, les hallucinations, la confusion avec parfois impulsion criminelle, ainsi que l'ont rapporté Hubner et Muller-Hess.

Selon Vermeylen, les troubles psychopathiques ne sont pas communs dans les anémies graves ; dans la plupart des cas, les modifications de la sphère mentale s'apparentent de fort près aux désordres qui se développent au cours des maladies chroniques cachectisantes. Bien souvent, aussi, selon quelques auteurs, l'anémie se borne à faire apparaître un état constitutionnel sous-jacent.

Il est difficile de se faire une idée exacte sur la fréquence des troubles psychiques et graves dans la maladie de Biermer, cependant, il ne semble pas que l'anémie détermine souvent des perturbations qui mènent à l'internement.

Ainsi Schou a pu étudier du point de vue sanguin et gastrique 780 sujets, chez 180 d'entre eux, l'achylie fut observée, 10 seulement étaient aliénés.

Ce qui nous semble digne de remarque, c'est que chez certains malades, le syndrome mental est apparu très longtemps avant le développement de l'anémie. C'est ainsi que dans une observation publiée par Schou, le Syndrome neurasthénique se manifesta 22 ans avant les premières manifestations de l'anémie ; la précession des troubles mentaux sur l'anémie a été également observée par Hutter-Mullet. Aussi, ces auteurs attirent-ils l'attention sur l'intérêt que présente l'examen du sang et du contenu gastrique chez les déprimés et les anxieux.

CHAPITRE IV

LES FORMES CAMOUFLÉES ET ASSOCIÉES

L'ASSOCIATION DE L'ANÉMIE DE BIERMER AVEC LES INFECTIONS CHRONIQUES

Il arrive que l'anémie de Biermer, avec tous ses traits essentiels, se développe chez les malades atteints d'une infection chronique.

Pendant longtemps, on a voulu établir une relation nécessaire, de cause à effet, entre l'anémie et cette infection. C'est ainsi qu'il est de règle de toujours rechercher la syphilis ou l'hérédosyphilis à l'origine d'une anémie pernicieuse, de pratiquer systématiquement la réaction de Wassermann, et, si elle est positive, de toujours faire un traitement d'épreuve (Chevalier), avant de conclure à l'existence d'une anémie de Biermer. A vrai dire, ces anémies syphilitiques graves sont, le plus souvent, des anémies secondaires non hyperchromes, et, depuis qu'on exige des critères de plus en plus nombreux et précis pour affirmer le diagnostic d'anémie pernicieuse proprement dite, on trouve plus rarement des observations d'anémies biermériennes syphilitiques dans la littérature médicale..

Mais c'est surtout lorsqu'une anémie pernicieuse pro-

gressive apparaît au cours d'infections essentiellement déglobulisantes, comme la tuberculose ou le paludisme qu'on a tendance à ne pas douter du lien causal qui unit ces infections à l'anémie. Des faits nouveaux cependant ont permis d'établir que l'anémie de Biermer pouvait ne pas dépendre de la tuberculose ou du paludisme.

La *tuberculose*, et, en particulier, la tuberculose pulmonaire, s'accompagne généralement d'une anémie modérée, plus rarement d'une anémie grave. Cain, dans sa thèse classique, a longuement étudié cette anémie des tuberculeux et Rieux et Le Bourdellès, rappelant les observations de Labbé et Agasse-Lafont, de Tixier, qui ont consacré des chapitres substantiels. Plus récemment, Eric Jonson a montré jusqu'à quel point les anémies graves de la tuberculose rappellent les anémies pernicieuses, sans cependant s'identifier avec elles. Mais André Cain, Cattan et Bensaude, ont rapporté, à la Société Médicale des hôpitaux de Paris, une observation qui pose sous un jour différent le problème des rapports de la tuberculose et de l'anémie pernicieuse et qui montre que l'anémie et la tuberculose peuvent évoluer indépendamment l'une de l'autre.

Il s'agissait d'une femme de 45 ans, atteinte de tuberculose pulmonaire et aussi d'une anémie grave, qui présentait tous les stigmates de la maladie de Biermer : l'anémie était mégalocytaire et mégaloblastique ; la langue était dépapillée : l'acide chlorhydrique était diminué dans le suc gastrique. La diète hépatique ayant été instituée, on vit apparaître la crise réticulocytaire habituelle, ainsi qu'une ascension régulière et progressive des globules rouges jusqu'au chiffre normal. Pendant ce temps, la tuberculose pulmonaire continuait son évolution et emportait la malade au bout de quelques mois sans qu'il y eût de rechute de l'anémie biermérienne.

Au cours de la discussion qui suivit cette communication, P.-E. Weil rapporta l'observation d'une malade atteinte de tuberculose pulmonaire avec anémie de type biermérien, et chez laquelle l'anémie obéit remarquablement à l'épatothérapie, tandis que les symptômes pulmonaires traduisaient une poussée évolutive.

La tuberculose osseuse, elle aussi, peut s'accompagner d'une véritable anémie de Bermer sans rapport avec la tuberculose.

C'est ainsi que notre Maître a suivi récemment une malade de 40 ans, atteinte d'anémie grave et d'une petite tumeur costale. L'anémie avait tous les caractères de l'anémie de Biermer ; elle était mégalo-cytaire, mégalo-blastique, hyperbilirubinémique ; la langue était lisse, vernissée, décapillée, l'absence d'acide chlorhydrique était absolue dans le suc gastrique, tant après repas d'épreuve qu'après injection d'histamine. Sous l'influence de la cure hépatique (300 gr. de foie de veau cru en ingestion, par jour), il obtenait, dès le dixième jour, une crise réticulocytaire caractéristique et bientôt une ascension régulière et progressive des globules rouges.

DATES	Globules rouges	Réticulocytes
24 Février 1936	1.675.000	2.70 0/0
3 Mars.....	2.330.000	12.65 0/0
7 Mars.....	2.910.000	18.25 0/0
13 Mars.....	2.900.000	14.15 0/0
17 Mars.....	3.470.000	9.80 0/0
21 Mars.....	3.570.000	4.75 0/0
26 Mars.....	3.510.000	2.45 0/0
4 Avril.....	3.730.008	1.75 0/0
10 Avril.....	4.710.000	1.00 0/0

Pendant que guérissait l'anémie, la tumeur costale, continuait de grossir. Notre Maître décida alors à faire opérer la malade. Le Professeur Costantini découvrit et réséqua un énorme abcès froid costal (5 juillet 1936). Les suites opératoires furent parfaites. Un mois plus tard, la malade, guérie de son abcès froid, mais privée de son traitement hépatothérapique, faisait une rechute de sa maladie de Biermer, qui obéit à nouveau à l'ingestion de foie de veau cru.

On devine l'intérêt de ces faits. Si une tuberculose pulmonaire, ou une tuberculose osseuse, s'accompagnent d'une anémie grave présentant tous les caractères de l'anémie de Biermer, il ne faut pas conclure aussitôt à une anémie tuberculeuse, mais rechercher tous les autres stigmates de la maladie de Biermer et en particulier mesurer la valeur globulaire, doser la bilirubine du sérum, pratiquer un tubage gastrique, et mettre en évidence l'absence d'acide chlorhydrique libre ; il faut enfin instituer un traitement hépatique d'épreuve et, si la crise réticulocytaire et caractéristique, « en pluie », et non modérée comme au cours des anémies tuberculeuses secondaires, on peut conclure à l'existence de deux maladies associées : la maladie de Biermer et la tuberculose. Du point de vue pratique, cette notion peut permettre de rectifier le pronostic de certaines tuberculoses, de modifier la thérapeutique, et d'améliorer grandement l'état de certains malades atteints de tuberculose pulmonaire avec anémie grave.

Le paludisme, plus souvent encore que la tuberculose, s'accompagne d'anémie ; l'hématozoaire de Laveran est, en effet, un parasite du globule rouge, et l'on comprend que l'anémie soit un maître-symptôme du paludisme. Cette anémie palustre est généralement une anémie

modérée, autour de 3.000.000 environ, de type normochrome ou de type hypochrome. Elle peut prendre néanmoins l'aspect d'une anémie pernicieuse. Maria Coda, Rieux et Delater, Dumolard, Aubry et Méchali, ont publié des observations où l'anémie avait les caractères d'une anémie de Biermer et avait guéri par le seul traitement quinique. Ils ont pu conclure que l'anémie biermerienne était due au seul paludisme. Bien différents sont les faits que nous avons observés et qui montrent que, dans certains cas, la maladie de Biermer et le paludisme évoluent chez le même sujet, indépendamment l'une de l'autre, la maladie de Biermer restant masquée en quelque sorte par le paludisme.

Voici l'une de ces observations :

Bel... Moh..., 38 ans, entre à l'hôpital de Mustapha pour anémie grave. C'est un paludéen porteur d'une grosse rate et qui, à plusieurs reprises a fait des rechutes sévères d'un paludisme de réinoculation. Il est littéralement exsangue et son anémie a tous les caractères d'une anémie de Biermer : 700.000 globules rouges, avec 20 % d'hémoglobine ; présence de mégaloctes et de mégaloctes ; bilirubinémie indirecte élevée : 9 u.v.d. Bergh. Pas d'hématozoaires sur les lames.

En raison de ses antécédents, on pratique un traitement quinique d'épreuve : 1 gr. de quinine par voie intra-musculaire, pendant 8 jours. Sous l'influence de ce traitement, le chiffre des globules rouges, loin de s'élever, a tendance à diminuer encore et l'état général reste sévère. On institue alors une cure hépatothérapique : 150 fr. de foie de veau cru matin et soir. Et on observe les résultats suivants :

DATES	Glob. rouges	Réticulocytes	Bilirubine
2 Mars 1932.....	600.000	0.80 0/0	9 u.v.d.B.
11 Mars.....	1.300.000	3.70 0/0	4
16 Mars.....	2.300 000	8.95 0/0	2
19 Mars.....	2.900.000	11 0/0	2
31 Mars.....	3.510.000	1.5 0/0	1

« Dès que le malade se trouve amélioré, il quitte l'hôpital pour reprendre son métier de journalier. mais, neuf mois plus tard, il rentre à l'hôpital pour une rechute grave de son anémie de Biermer : 900.000 globules rouges avec mégaloctose et mégaloblastose. Sous l'influence de la cure hépatique, crise réticulocytaire typique au huitième jour et retour progressif des globules rouges à un chiffre normal. »

Comment reconnaître une telle association de paludisme et d'anémie de Biermer, comment éliminer l'anémie gravissime ou perniciosiforme palustre ? L'anémie grave palustre, comme l'anémie de Biermer, peut être hyperchrome, hyperbilirubinémique et même s'accompagner de mégaloctose, de mégalablastose. Mais l'anémie palustre s'accompagne généralement d'un chiffre élevé de réticulocytes, alors que l'anémie de Biermer, proprement dite, en période de rechute, se traduit par un chiffre très abaissé de réticulocytes. Dans l'anémie palustre, il n'y a pas de langue de Hunter, de disparition de l'acide chlodhydrique libre dans le suc gastrique, comme dans la maladie de Biermer. Enfin, le traitement quinique abaisse rapidement le chiffre des réticulocytes de l'anémie palustre, et reste sans action dans l'anémie de Biermer ; tandis que la diète hépatique provoque, dès le huitième ou le dixième jour, une ascension brusque,

caractéristique, des réticulocytes dans la maladie de Biermer.

Il importe donc au point de vue pratique, de savoir penser à la possibilité d'une maladie de Biermer essentielle, sans liaison nécessaire avec le paludisme et de diminuer ainsi le nombre des paludismes dits « quinine résistants », qui sont le plus souvent des paludismes associés.

ASSOCIATION DE LA MALADIE DE BIERMER AVEC UNE AFFECTION VISCERALE CHRONIQUE

L'anémie de Biermer peut aussi être associée à une affection viscérale chronique et être complètement méconnue, si l'on ne pense pas à la rechercher, surtout quand elle se développe au cours de maladies susceptibles de s'accompagner d'anémie secondaire. C'est ainsi qu'on peut la découvrir au cours des néphrites chroniques, des cardiopathies et des maladies du foie.

La néphrite chronique peut masquer une maladie de Biermer associée. On sait que l'anémie de Biermer peut prendre l'aspect d'une népropathie chronique avec le faciès bouffi des malades, leur teint terreux, les œdèmes des membres inférieurs, les traces d'albumine dans les urines. Cionini, récemment encore, insistait sur ces troubles de la fonction rénale dans l'anémie pernicieuse. Sous l'influence du traitement hépatothérapique, tous ces symptômes disparaissent plus ou moins rapidement. Mais il est des cas où les symptômes rénaux, par leur importance, par leur persistance, imposent le diagnostic de néphrite chronique, et ne semblent plus liées à la maladie de Biermer elle-même. Notre Maître, le Professeur Benhamou, a rapporté une observation démonstrative à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris :

« Une femme de quarante-neuf ans, Ram... Joséphine, exerçant la profession de domestique, entre à l'hôpital de Mustapha le 10 octobre 1935 parce qu'elle n'a plus la force de travailler, qu'elle pâlit, maigrit, s'essoufle au moindre effort et qu'un médecin a découvert chez elle une albuminurie importante.

Rien dans ses antécédents, qui explique cette albuminurie ; elle n'a jamais eu de maladie ; elle n'a pas eu d'enfant ; elle a toujours été vigoureuse jusqu'à il y a deux ans, moment où s'est installée sa ménopause. Elle a d'abord ressenti des douleurs, des fourmillements dans les membres inférieurs, puis dans les mains et les avant-bras et aussi une lassitude, une fatigue croissante qui l'obligeaient de s'asseoir au cours de son travail et lui faisaient prendre des congés répétés et des drogues multiples sans aucune amélioration de son état. Une inappétence difficile à vaincre l'empêcha bientôt de s'alimenter, d'autant qu'à ce manque d'appétit s'ajoutent des sensations de brûlures « de feu », ou des picotements dans la langue. Elle maigrit, devint de plus en plus pâle et jaune à la fois, sans pouvoir corriger son teint par des artifices de toilette ; en même temps, elle souffrit de crises diarrhéiques qui duraient quatre à cinq jours ; et dans ces dernières semaines, la marche devint difficile, presque impossible, en même temps que des œdèmes apparaissaient aux chevilles.

On est frappé à l'examen par le teint subictérique de la malade, par sa pâleur terreuse, par ses conjonctives décolorées, et surtout par des battements vasculaires très violents dans la région cervicale, ainsi que par une langue de Hunter sèche, vernissée, décapillée.

L'auscultation donne un souffle systolique au foyer aortique, rude, râpeux, et qui va rejoindre en écharpe un souffle systolique au foyer mitral ; la tension arté-

rielle est de 13-7; l'auscultation des jugulaires laisse entendre un souffle continu, intense et prolongé. Les poumons sont normaux. Le foie dépasse de deux travers de doigt le rebord costal, la rate n'est point percevable, il n'y a pas d'ascite. L'œdème des membres inférieurs, modéré, persiste malgré le repos. Pas de modification des réflexes ni de la sensibilité superficielle et profonde. Cependant, la marche est un peu titubante, et il y a une ébauche de Romberg. Les pupilles réagissent à la lumière, mais l'examen du fond d'œil (Mlle Antoine), décèle à gauche une hémorragie rétinienne. La température oscille autour de 38° et le pouls est à 100.

L'albuminurie est, en effet, importante : 1 gr. 75 au litre sans cylindres granuleux ni croix de polarisation ; sans bilirubine ni sels biliaires, mais avec une très forte quantité d'urobiline dans les urines.

L'azotémie est de 0,57, la cholestérinémie est particulièrement basse, à 0,90 ; la bilirubinémie indirecte élevée : 5,9 unités Van Den Bergh.

La réaction de Wassermann est négative.

Un examen hématologique complet donnait, à la date du 15 octobre 1935, les résultats suivants.

Globules rouges	830.000	} avec anisocytose po- kilocytose, polychroma- tophilie, hém. ponc- tuées, anneaux de Ca- bot, mégalyocytes hyper- chromes et un mégalo- blaste sur 200 élé- ments.
Hémoglobine	20 %	
V.G.	1,20	
Réticulocytes	1,25 %	
Plaquettes	113.000	
Globules blancs	2.400	
Poly-Neutro	54	
Poly. éosino	0	
Grands mono	21	
Moyens mono	12,5	
Lymphos	12	
Myélocytes	0,5	

Temps de saignement : six minutes trente ; temps de

coagulation : cinq minutes ; rétractibilité du caillot : latérale, avec émiettement ; signe du lacet : ++.

Cette anémie hyperchrome avec hypoplaquettose et leucopénie sans éosinophilie, cette hyperbilirubinémie indirecte, avec hypocholestérinémie, à présence de mégaloctes et de mégaloctes, qui apparurent plus nombreux après une épreuve à l'adrénaline, et surtout la disproportion entre le chiffre si abaissé des globules rouges et le taux de l'azotémie, nous firent douter du diagnostic d'anémie brightique auquel on pouvait penser tout d'abord et nous firent envisager la possibilité d'une maladie de Biermer masquée par une néphropathie.

Le tubage gastrique en montrant une achlorhydrie absolue dans tous les tubes, tant après repas peptoné d'épreuve, qu'après injection d'histamine, allait rendre plus vraisemblable encore cette hypothèse.

L'épreuve thérapeutique vint apporter une confirmation définitive de ce diagnostic, après que ni le régime, ni le repos, ni la thérapeutique n'eurent apporté de modification à l'albuminurie, aux symptômes cardiovasculaire à l'anémie, à la fièvre enfin qui continua d'osciller autour de 38° et dépassa 39° le 24 octobre. Nous fîmes prendre chaque jour à la malade 300 grammes de foie de veau cru en même temps que de la viande et le régime ordinaire de l'hôpital ; et nous enregistrâmes les résultats hématologiques suivants :

DATES	Glob. rouges	Hémog. p. 100	V.G.	Réticul. p. 100	Plaquettes	Glob. bl.
27 Oct. 1935.	1.085.000	25	1,25	1,80	115.000	3 000
2 Nov. » .	1.400.000	35	1,30	20,00	270.000	4.500
10 Nov. » .	3.170.000	75	1,18	2,50	30.000	6.450
2 Déc. » .	3.580.000	80	1,11	1,25	311.000	4.000
26 Janv. 1936.	5 130.000	105	1,00	1,00	295.000	6.200
16 Fév. « .	5.170.000	115	1,11	1,00	250.000	5.190

Ainsi la « pluie réticulocytaire » apparue huit jours après la cure de Whipple, la poussée éosinophilique, survenue huit jours plus tard, l'ascension régulière du chiffre des globules rouges jusqu'à la normale apportaient une confirmation hématologique, qui venaient confirmer les changements constatés dans l'état de la malade : le teint était coloré, les œdèmes avaient disparu, les forces étaient revenues et la marche normale, l'essoufflement n'existait plus et les battements vasculaires si pénibles pour le malade ne se voyaient plus dans la région cervicale, l'appétit était excellent, la langue s'était peu à peu repapillée et n'avait plus les caractères d'une langue huntérienne.

En outre, sur les lames de sang, les hématies, si elles avaient toujours un diamètre augmentée, ne présentaient plus d'anisocytose ni de poikilocytose et l'on ne rencontrait plus de mégalo blastes. Dans le sérum, le taux de la bilirubinémie indirecte était tombé à 0,5 unités de Van Den Bergh ; la cholestérine était remontée à 2,95, l'équilibre des albumines était normal.

Seuls persistaient un souffle systolique au foyer aortique, avec une tension artérielle qui était passée de 15-7 et 23-12 et une albuminurie semble-t-il définitive oscillant entre 0 gr. 30 et 1 gr. 20. »

Cette observation montre l'intérêt qu'il y a de découvrir et traiter une anémie de Biermer masquée par une néphrite chronique. Comment reconnaître en clinique une telle association ? Une pâleur jaunâtre et hors de proportion avec le taux de l'azotémie, des souffles et des battements jugulaires intenses, des souffles cardiaques mal localisés, une tension artérielle abaissée, des hémorragies rétinien nes bien différentes des suffusions sanguines de la rétine brightique, la présence d'une lan-

gue de Hunter et aussi certains troubles nerveux, tels que les paresthésies, l'abolition du sens vibratoire, enfin, une fièvre inexpiquée, irrégulière, prolongée, tels sont les différents symptômes qui peuvent déjà faire soupçonner une maladie de Biermer surajouté. Les signes hématologiques : la mégaloctose hyperchrome, la mégalo-blastose, l'hyperbilirubinémie indirecte apportent leur appoint au diagnostic. L'épreuve du traitement permet de ne plus douter de l'existence d'une maladie de Biermer : la pluie réticulocytaire, le retour des globules rouges à un chiffre normal, la disparition des symptômes fonctionnel — tandis que persistent les signes de néphrite. Sans doute pourrait-on se demander si les signes de néphrite ne sont pas eux-mêmes liés à la maladie de Biermer s'ils ne traduisent pas une dégénérescence du parenchyme rénal au même titre que les dégénérescences nerveuses des formes neurologiques de l'anémie de Biermer. C'est l'hypothèse que nous avons soulevée, à défaut de documents anatomopathologiques. Mais ce qu'il faut retenir, c'est l'intérêt pratique de cette notion nouvelle, la possibilité d'améliorer rapidement un malade qu'on croyait atteint d'une forme grave de néphrite et qui, en réalité, était menacé plus par sa maladie de Biermer associée et méconnue que par sa lésion rénale.

Les cardiopathies chroniques peuvent aussi masquer une maladie de Biermer véritable. Certes, l'anémie de Biermer peut donner le change avec une cardiopathie, par ses souffles, ses œdèmes, sa dyspnée et les birmériens entrent souvent à l'hôpital avec l'étiquette de « cardiaques ». Il est cependant des cas où la cardiopathie est évidente et ne semble pas liée à l'anémie de Biermer qui l'accompagne. Notre Maître le Professeur Benhamou a apporté récemment, à la Société Médicale

des Hôpitaux de Paris, l'observation d'une malade atteinte à la fois de dissociation auriculoventriculaire et de la maladie de Biermer.

« Une femme de quarante-sept ans, Per... (J.), détenue, entre à l'hôpital parce qu'elle ne peut plus accomplir les travaux de ménage auxquels elle est astreinte, et qu'elle a de la dyspnée et des œdèmes qui semblent en rapport avec une cardiopathie.

L'asthénie a commencé il y a sept mois et s'est rapidement accentuée au point de laisser tomber les objets confiés et de ne plus pouvoir se tenir debout. Cette perte de force progressive s'est accompagnée de troubles gastro-intestinaux : vomissements alimentaires ou bilieux, non rythmés par les repas, diurnes aussi bien que nocturnes et se répétant plusieurs fois par vingt-quatre heures ; crise de diarrhée liquide, séreuse, de couleur jaunâtre, jamais noirâtre, durant de cinq à six jours, anorexie surtout marquée pour les viandes, les graisses, les sucres. Et depuis quatre mois sont apparus, en outre, des troubles de la sensibilité fourmillements au niveau des extrémités des orteils et des doigts, puis picotement, piquûres, brûlures le long des avant-bras, des jambes, rendant souvent le sommeil impossible ; hyperesthésie cutanée au moindre contact, surtout aux membres supérieurs ; enfin, au niveau des joues et surtout de la langue, sensation de petites plaies, de coupures très douloureuses, gênant l'alimentation. Tous ces troubles, ainsi qu'une pâleur progressive sont survenus sans antécédents pathologiques : La malade a eu trois enfants bien portants et n'a plus ses règles seulement depuis deux mois. Ajoutons que le mobile de son inculpation de meurtre consiste dans le fait d'avoir tiré deux coups de revolver sur la fille d'un homme avec lequel elle

devait se remarier, croyant avoir trouvé en elle une ennemie.

C'est une femme au teint jaune terreux, au faciès plus pâle qu'amaigri, aux conjonctives subictériques qui se remue difficilement dans son lit. Elle a un œdème marqué, et qui prend le godet, aux membres inférieurs. Le pouls est petit, dépressif, irrégulier. La pointe du cœur bat dans le 6^e espace intercostale et l'auscultation permet de déceler un souffle systolique intense au foyer mitral avec peu de propagation ; les battements sont lents à 50-60, avec des irrégularités qui semblent tenir à des extrasystoles. La tension artérielle est basse : 13-7 au Vaquez et les oscillations sont réduites presque à 0 aux chevilles et aux avant-bras pour atteindre deux divisions au bras gauche et trois divisions au bras droit. Pas de râles aux bases pulmonaires. Le foie est gros, dépassant de 4 travers de doigt le rebord costal et sa pression provoque le reflux hépato-jugulaire. La rate n'est point perceptible. La langue est pâle, mais humide et non dépapillée. Les réflexes ostéo-tendineux et cutanés sont normaux, la sensibilité superficielle est normale ; mais le sens vibratoire est complètement aboli aux jambes ; la marche est nettement titubante avec un Romberg positif : pas d'Argyll-Robertson ; fond d'œil normal. On trouve des traces d'albumine dans les urines, ni bilirubine, ni sels biliaires, mais une forte urobilinurie et de l'hémoglobinurie.

L'urée sanguine est de 0,30, la cholestérinémie est fortement abaissée à 0,97, la bilirubinémie est de type indirecte et mesure 4 unités Van Den Bergh. Le Wassermann est négatif. Une radiographie montre un large pédicule aortique, mais un cœur de dimensions normales. Un électrocardiogramme confirme le diagnostic de

bradycardie par dissociation auriculo-ventriculaire avec crochetage des branches de l'onde rapide, voltage abaissé et extrasystoles ventriculaires.

La pâleur croissante de la malade et une fièvre continue qui oscille entre 39°9 et 38°3 nous firent penser d'abord à une endocardite infectieuse greffée sur une cardiopathie rhumatismale ou syphilitique et nous firent pratiquer des hémocultures qui restèrent négatives. On fit aussi un traitement antisypilitique d'épreuve à cause du souffle aortique et de l'hépatomégalie qui ne réagissait pas aux tonicardiaques. Pendant ce temps, l'anémie s'aggravait ; l'asthénie était considérable. Frappé par cette anémie progressive, par les troubles de la marche, par l'abolition du sens vibratoire et aussi par le psychisme de la malade, sombre et toujours réticente, on pense alors à la possibilité d'une maladie de Biermer masquée par une cardiopathie et nous pratiquâmes un examen hématologique complet et un tubage gastrique.

A la date du 23 novembre 1935, nous trouvions :

Globules rouges	2.380.000
Hémoglobine	60 %
V.G.	1,25
Réticulocytes	0,65 %
Plaquettes	227.000
Globules blancs	5.300
Poly. neutro	59
Poly. éosinos	0
Grands monos.....	27
Moyens monos.....	10
Lymphos	4

Sur les lames, on trouvait de l'anisocytose, de la poikilocytose, de la polychromatophilie, des mégaloctes hyperchromes, mais point de globules rouges nucléés. Une épreuve à l'adrénaline allait nous permettre de déceler des mégaloblastes typiques.

Le tubage gastrique, en montrant une achlorhydrie absolue dans tous les tubes, après repas peptoné d'épreuve et injection d'histamine, allait donner un fondement plus solide à l'hypothèse d'une anémie de Biermer associée.

L'épreuve thérapeutique allait apporter une confirmation définitive de ce diagnostic. Le 28 novembre, le chiffre des globules rouges était tombé à 1.760.000 ; le 2 décembre, à 1.710.000 ; le 20 décembre, à 1.200.000 ; le 23 décembre 1935, la cure Whipple est instituée à raison de 250 grammes de foie de veau cru par jour et nous obtenons les résultats hématologiques suivants :

DATES	Glob. rouges	Hémog. p. 100	V.G.	Réticul. p. 100	Plaquettes	Glob. bl.
24 Déc. 1935.	1.220.000	50	2,04	1,35	198.000	5.500
28 " " .	1.730.000	50	1,60	6,90	310.000	5.500
31 " " .	2.410.000	75	1,55	16,15	379.000	5.508
6 Janv. 1936.	3.080.000	95	1,54	5,20	477.000	6.450
3 Fév. " .	4.750.000	110	1,15	1,30	362.000	7.303
17 Fév. " .	5.030.000	120	1,19	0,90	398.000	11.600

Le 1^{er} mars, on constatait, en outre, que le taux de la bilirubinémie était tombée de 4 unités Van Den Bergh à 0 unité 5, tandis que la cholestérinémie s'était élevée anormalement à 4 gr. 10.

Pendant ce temps, et en moins de deux mois, un changement total de l'aspect de la malade survint. Elle avait pris des couleurs, elle se levait sans tituber, elle

causait plus volontiers avec ses compagnes de lit et n'avait plus cet air sombre qui frappait dès l'abord : elle avait de l'appétit et reprenait rapidement des forces ; enfin, et surtout, la température, qui n'avait pas cessé d'osciller depuis un mois et demi entre 37°9 et 38°3 était devenue normale. Persistaient, cependant, l'abolition du sens vibratoire, le souffle systolique au foyer aortique, la diminution des oscillations, aux jambes et aux avant-bras et, enfin, la dissociation auriculo-ventriculaire qui conservait à peu près ses mêmes caractères, sauf que les crochétages des branches étaient moins marqués et que l'inversion de T. observée du début avait disparu. »

En rapportant cette observation, en rappelant à ce propos une observation de Haden, nous avons voulu montrer tout l'intérêt qu'il y a de savoir découvrir derrière une cardiopathie chronique, une maladie de Biermer.

Lorsqu'une cardiopathie s'accompagne de fièvre et d'anémie grave, il faut, évidemment, penser d'abord à l'endocardite maligne. Mais lorsque les hémocultures restent toujours négatives, la présence des souffles et de battements jugulaires intenses, de souffles cardiaques, mal localisés, la teinte jaunâtre des téguments et une fébricule irrégulière et prolongée, peuvent être des arguments en faveur d'une maladie de Biermer associée. Une langue de Hunter, des paresthésies le long des membres inférieurs et au niveau de la langue aident à l'orientation du diagnostic. Les caractères hématologiques : l'anémie hyperchrome, la mégaloctose et la mégaloblastose, l'hyperbilirubinémie indirecte viennent assurer le diagnostic ainsi que les résultats du tubage gastrique, après injection d'histamine, en montrant l'absence de suc gastrique et de pepsine. L'épreuve du

traitement par le foie de veau cru ou par la poudre d'estomac, apporte une confirmation définitive : la crise réticulocytaire et la disparition de la fièvre, de l'anémie, des souffles jugulaires, sons caractéristiques, tandis que persiste, d'ailleurs, la lésion cardiaque. Sans doute, pourrait-on penser que la lésion cardiaque elle-même n'est qu'une manifestation de la maladie de Biermer. Zuckerstein et Posniak ont mis sur le compte de l'anémie de Biermer les souffles systoliques permanents qu'ils ont rencontrés chez leurs malades et ils ont fait grand cas des lésions de dégénérescence graisseuse du myocarde qu'ils ont trouvés et qui donnent au cœur un aspect tigré. Des observations du Cabot, de Schauman et Salzman sembleraient donner un appui à ces constatations. Ce qu'il faut retenir, c'est l'intérêt pratique d'une pareille notion, la possibilité d'améliorer rapidement un cardiaque, dont l'état est en apparence très grave, en dépistant et en traitant une maladie de Biermer masquée par la cardiopathie.

Enfin, certaines maladies du foie, et plus particulièrement les *cirrhoses* peuvent évoluer en même temps qu'une maladie de Biermer.

Le problème n'est pas nouveau. Hayem, dès 1889, rapportait une observation de cirrhose avec anémie pernicieuse, et, en 1913, Babonneix et Tixier, à propos d'un nouveau cas de cirrhose compliquée d'anémie pernicieuse, discutaient les relations qui peuvent exister entre la sclérose du foie et l'anémie de Biermer. Nøgeli, dans son *Traité des maladies du sang* (1923), se préoccupait aussi de l'anémie pernicieuse qui survient parfois à la période terminale des cirrhoses. Mais c'est surtout dans ces dernières années que Schulten et Malamos Remen, Camma, Felinger et Klima, Van Duyn,

Golghamer, Wintrobe, ont rapporté successivement des observations d'anémie macrocytique au cours des cirrhoses. Et nous laissons hors de ce cadre les anémies hypoplastiques auxquelles Friessinger, Bourdin et Laur ont consacré récemment un mémoire si important et les anémies hypochromes qui obéissent remarquablement au fer à hautes doses et dont nous avons nous-mêmes rapporté une observation.

Toutes ces observations d'anémie macrocytique au cours des cirrhoses se ressemblent. Qu'il nous suffise d'en rappeler trois, tirées du mémoire si complet de Van Duyn.

Dans une de ces observations, il s'agit d'un homme de 30 ans, alcoolique, présentant une cirrhose avec ascite et chez lequel se développe une anémie macrocytique.

Dans une autre observation, il s'agit d'un homme de 52 ans, qui présente un gros foie cirrhotique faisant penser à une cirrhose hypertrophique biliaire et chez lequel on découvre une anémie macrocytique.

Dans une troisième observation, il s'agit d'un homme de 49 ans qui présente une cirrhose avec ascite et chez lequel apparut une anémie macrocytique.

Ajoutons que dans quatre observations de la statistique de Wintrobe, le traitement par les extraits hépatiques apporte la guérison de l'anémie macrocytique associée, après une crise réticulocytaire typique.

Comment reconnaître ces anémies de Biermer associées à une cirrhose du foie ?

On y pensera lorsque l'anémie est hyperchrome et de type macrocytique. Mais on se rappellera que cette anémie hyperchrome est modérée, autour de 3.000.000 de globules rouges et que le suc gastrique contient le

plus souvent de l'acide chlorhydrique libre. Cette dernière anomalie ne saurait éliminer, dans ces cas, la réalité d'une anémie de Biermer. Wintrobe, en effet, a retrouvé, au cours de ses examens histologiques, des foyers d'hématopoïèse embryonnaire en dehors de la moelle osseuse, dans la rate, dans le foie, comme dans l'anémie pernicieuse progressive. L'épreuve thérapeutique reste, enfin, le procédé le meilleur pour assurer le diagnostic d'anémie biermérienne : la crise réticulo-cytaire, après ingestion de foie de veau cru, ou après injection d'extrait hépatique, se produit, en effet, dans les mêmes délais et avec la même intensité que dans la maladie de Biermer.

Cependant, il y a une grande différence entre l'anémie pernicieuse associée à une néphrite ou à une cardiopathie et une anémie de Biermer associés à une cirrhose du foie. Dans le premier cas, et aussi dans les cas d'anémie de Biermer associée à une affection chronique, l'association des deux maladies peut être fortuite. Au contraire, au cours des cirrhoses du foie, le lien apparaît entre l'anémie de Biermer, et la lésion hépatique. Ce qui semble le prouver, ce sont les belles recherches expérimentales de Richter, Ivy et Kim, qui ont montré que le principe antianémique découvert par Castle dans la muqueuse gastrique et par Minot et Murphy dans le foie, était normalement mis en dépôt, en réserve, dans le foie, dans l'intervalle des périodes de fonctionnement de la muqueuse gastrique. Ce qui semble le prouver, ce sont les recherches expérimentales de Robcheits-Robbins et Wipple, de Wilkinson et Klein, de Goldhamer, Isaacs et Sturgis qui ont montré qu'on ne retrouve plus de principe antianémique dans le foie des malades atteints de cirrhose avec anémie macrocytique.

On comprend ainsi pourquoi l'anémie est modérée puisque le principe antianémique est encore secrété par la muqueuse gastrique ; on comprend pourquoi le suc gastrique contient de l'acide chlorhydrique, puisqu'il s'agit d'une maladie du Biermer par défaut d'emmagement du principe antianémique et non par défaut de sécrétion.

Mais ce qu'il faut retenir avant tout, c'est l'intérêt pratique qui s'attache à cette notion nouvelle. En présence d'une cirrhose avec anémie hyperchrome et macrocytique, il importe de donner des extraits hépatiques et de répéter les prises plusieurs fois par jour dans le but de limiter le foie dans sa fonction réservoir.

CONCLUSIONS

Il faut essayer de dépister l'anémie primitive de Biermer lorsqu'elle est associée à une maladie infectieuse ou viscérale chronique et qu'elle est masquée par cette maladie : il faut penser à une anémie primitive associée et non secondaire, lorsqu'on trouve tous les stigmates biermériens : mégaloctose hyperchrome, mégaloctose, hyperbilirubinémie indirecte, langue de Hunter, achylie gastrique « pluie » réticulocytaire après cure hépatique d'épreuve.

Ces formes masquées de l'anémie de Biermer peuvent exister au cours des infections chroniques déglobulissantes, comme la tuberculose pulmonaire ou le paludisme.

Ces formes associées de la maladie de Biermer peuvent être camouflées par une néphrite chronique, par une cardiopathie, qui se présentent alors comme des

néphropathies fébriles ou des cardiopathies fébriles cryptogénétiques.

Une place à part doit être réservée à l'anémie de Biermer associée aux cirrhoses du foie, et qui semble due à l'extension du processus de sclérose hépatique, à l'impossibilité où se trouve le foie d'emmagasiner le principe antianémique.

CHAPITRE V

LES ASPECTS HÉMATOLOGIQUES

I. — LE SANG PERIPHERIQUE

L'examen du sang est indispensable au diagnostic d'anémie de Biermer et on doit y associer l'examen de la moelle osseuse qui donne souvent des renseignements plus discutables encore.

1°) EXAMEN DU SANG

a) *Globules rouges, nombre* : Le nombre des globules rouges est souvent abaissé de façon considérable. Dans la majorité des cas, à la période d'état, on trouve entre 1.500.000 globules rouges. Mais il est loin d'être exceptionnel de rencontrer des chiffres bien inférieurs, 6 ou 800.000 n'est pas rare. On a signalé jusqu'à 110.000, peu de temps avant une issue fatale, il est vrai. Mais un malade a pu guérir après n'avoir compté que 143.000 globules rouges.

Hémoglobine : L'hémoglobine est toujours abaissée, mais proportionnellement moins que le nombre des globules rouges. Si bien que la valeur globulaire se trouve élevée. Indiquons que l'augmentation de cette valeur globulaire pour être un signe essentiel, n'a pas une valeur absolue. Il est des cas où elle peut être normale ou diminuée, sans qu'il cesse pour cela de s'agir d'anémie de Biermer et inversement : une valeur

globulaire comprise entre 1 et 1,3 peut ne pas appartenir à un Biermer, et ne le fait généralement pas. Au-dessus de 1,3, la probabilité devient très grande et l'on ne peut dire que entre 1,5 et 2, il s'agit presque toujours de cette maladie. Mais il y a des exceptions.

Morphologie : On s'est attaché, il y a quelque temps, à établir le diamètre moyen des hématies et on a même dessiné des courbes (courbes de Price-Jones) où on représentait graphiquement le nombre des hématies de diamètres successivement croissants. Cette courbe, chez des sujets normaux, présente un sommet à l'abscisse de 7 μ .

Dans l'anémie de Biermer, le sommet se trouve reporté à une abscisse supérieure. On dit que la courbe est déviée vers la droite. En fait, la mensuration du diamètre moyen des hématies est sujette à un grand nombre d'erreurs. Faite sur des étalements, elle dépend de la façon dont est fait l'étalement.

En tout cas, quand il s'agit d'hématies ovales, ou irrégulières, l'appréciation du diamètre est chose délicate. Aussi a-t-on proposé de remplacer l'étude du diamètre par celle du volume moyen des hématies, mesure plus facile à obtenir. Le volume d'une hématie normale est de 83 μ^3 . Dans l'anémie de Biermer, il s'élève jusqu'à 165 μ^3 et même davantage. En fait, la teneur en hémoglobine des hématies est parallèle à leur volume et par conséquent jusqu'à un certain point à leur diamètre. On en déduit que ces mesures n'apportent rien de plus (sinon un contrôle) que celle, toute simple, de la valeur globulaire. D'ailleurs, nous allons voir que ces mesures moyennes, quelles qu'elles soient, ne donnent qu'une première approximation, car elles mêlent deux sortes d'éléments simultanément présents

dans l'anémie de Biermer, celle-ci étant précisément caractérisée par la présence simultanée dans le sang d'érythrocytes définitifs (ou hématies banales) et d'érythrocytes primordiaux, ces dernières cellules absolument différentes des premières, et dont la seule présence suffit à caractériser l'anémie de Biermer, quel que soit, par ailleurs, le reste du tableau sanguin. En effet, l'*érythrogramme* de la maladie de Biermer est double :

a) *Les hématies normales ou érythrocytes définitifs* sont extrêmement diminuées, et, d'autre part, présentent des formes anormales et non mûres, rarement, on voit des *normocytes*, c'est-à-dire des hématies adultes de la taille de 7 μ .

On trouve souvent les microcytes, érythrocytes arrondis d'une taille de 5 à 6 μ . Parfois même, et surtout dans les cas graves, de véritables débris d'hématies, de plus faible taille encore, et qui sont désignés sous le nom de *schizocytes*. Souvent aussi, des diverses cellules présentent une forme irrégulière, en poire, en raquette, cette irrégularité constitue, rappelons-le la *poikilocytose*.

A l'opposé de ces petites formes, mais faisant toujours partie de la série définitive, on trouve des cellules légèrement plus grandes que les cellules normales. Mais ces cellules parfaitement arrondies, présentent encore des affinités pour les colorants basophiles, si bien qu'elles apparaissent teintées en mauve ou même en bleu. Ces hématies « polychromatophiles » ne sont pas extrêmement fréquentes dans l'anémie pernicieuse, elles indiquent, en effet, une tendance au mûrissement qui ne se voit que pendant les rémissions spontanées ou thérapeutiques.

Il en est de même des réticulocytes qui se rencontrent mais à un taux relativement faible, quant aux hématies ponctuées, on n'en voit peu. Ces différents aspects de la basophilie érythrocytaire constituent, en somme, à l'opposé de la microcytose et de la poikilocytose, la face régénératrice du dyptique dont les deux tableaux sont toujours présents dans l'érythrogramme biermerien et subissent en quelque sorte un balancement. Plus on rencontre de microcytes et de poikilocytes, plus l'inhibition de l'érythropoïèse est accentuée et moins on trouve d'érythrocytes contenant à un degré quelconque des substances basophiles.

Si bien qu'il est faux de faire de l'anisocytose et de la poikilocytose un signe d'anémie plastique, et de dire qu'elles traduisent un effort de régénération de la moelle et par suite d'y attacher une signification pronostique heureuse. Seule la présence d'hématies plus ou moins basophiles a cette valeur. De même, la diminution relative de la valeur globulaire n'a pas toujours une signification favorable, quand il en résulte — et cela n'est point rare — de l'augmentation relative du nombre des microcytes, elle indique au contraire une érythropoïèse à bout de souffle de fâcheux augure.

Quant aux érythroblastes définitifs (ou hématies nucléées) ils sont rares, sinon absents, dans l'érythrogramme normal de l'anémie de Biermer.

b) Mais le trait caractéristique de l'anémie de Biermer est l'apparition dans le sang circulant d'*érythrocytes primordiaux*. Ces érythrocytes primordiaux disparaissent normalement, l'érythropoïèse vers la sixième semaine de la vie embryonnaire, époque à laquelle ils sont progressivement remplacés par des érythrocytes définitifs ou hématies. Leur présence dans le sang

adulte est une anomalie qui, en dehors de l'anémie de Biermer, n'appartient guère qu'à quelques cas de rarissimes. Mais pour rares que soient ces cas, ils n'en sont pas moins essentiels à l'intelligence de la maladie qui nous occupe. Aussi est-il indispensable de s'y reporter.

Au demeurant, les érythrocytes primordiaux sont d'un diagnostic facile et le simple examen d'un frottis coloré ou même d'une cellule à numération en permet la reconnaissance, et par suite le diagnostic d'anémie de Biermer indépendamment de toute anémie, quand on a affaire à une période de rémission ou à une forme de début. Ce sont des hématies ovales dont le grand diamètre mesure de 12 à 14 μ , le petit de 8 à 9 μ . Elles sont riches en hémoglobine, et par conséquent, se montrent sur les frottis colorés par la méthode habituelle, d'un rouge vif sans mélange. Leur centre est aussi coloré que leur périphérie, si bien qu'on a pu mettre en doute qu'il existât chez elles une dépression centrale et qu'elles eussent l'aspect habituel bi-concave des autres hématies. Dans la chambre à numération, le diagnostic n'est pas moins aisé, et se fonde sur les mêmes caractères. Ajoutons, cependant, que ces grandes hématies semblent avoir une structure moins rigide que celle des hématies ordinaires, si bien que souvent dans la cellule, ou sur les frottis, elles assument une forme plissée plus ou moins irrégulièrement tordue par le contact avec les cellules voisines.

Outre ces érythrocytes primordiaux adultes, il existe des formes immatures, dues peut-être à l'effort compensateur de la moelle. Contrairement à ce qu'on dit habituellement, il est rare de rencontrer des érythrocytes primordiaux polychromatophiles, car la substance basophile disparaît beaucoup plus précocement dans la

lignée primitive que dans la lignée secondaire, si bien que lorsqu'on la rencontre, sous une forme visible sans coloration spéciale, elle appartient à des *érythroblastes primordiaux*, c'est-à-dire à des cellules encore nucléées. Mais quand on emploie des colorations postvitales, on trouve parfois une très fine couronne de substance granulofilamenteuse dans quelques-uns de ces érythrocytes. La gallocyanine montre de tels aspects un peu plus fréquemment. Par contre, il n'est pas exceptionnel de trouver des érythrocytes primordiaux renfermant des restes nucléaires (corps de Jolly), ou des érythrocytes primordiaux adultes. Ces cellules, appelées parfois géantocytes, ont la valeur, pour la lignée primordiale, des grandes formes présentes au cours de la régénération cellulaire dans la lignée définitive.

Les érythroblastes primordiaux se rencontrent quelques fois dans le sang circulant. Il s'agit d'ordinaire d'érythroblastes orthochromatiques, c'est-à-dire sans basophilie et qui renferment au voisinage d'un des pôles un petit noyau pycnotique. Quelquefois, c'est une forme plus jeune, polychromatophile, plus grande, à noyau excentrique, où la chromatine est disposée en petites taches sombres irrégulières sur fond clair. Parfois, on aperçoit des figures de mitoses. Il n'est même pas exceptionnel de voir des formes tout à fait jeunes. Ces formes basophiles se voient souvent dans les cas graves voisins de la période terminale, mais on a pu aussi les rencontrer dans des cas qui ont fort bien guéri par la suite.

Au total, ces érythroblastes primordiaux ne sont pas extrêmement fréquents ; dans les cas moyens, on n'en voit guère plus de 1/2 à 1 pour 100 leucocytes. Passagèrement, leur taux peut augmenter. Mais la présence

dans le sang d'un taux important d'hématies nucléées, plaide contre le diagnostic d'anémie de Biermer.

b) *Globules blancs* : le nombre total des leucocytes est toujours diminué dans l'anémie de Biermer. Il est habituel de trouver des chiffres variant entre 1.500 et 3.000 et cette diminution se fait essentiellement aux dépens des granulocytes. Les monocytes sont aussi diminués mais moins constamment. Quant aux lymphocytes, leur nombre ne varie pas, aussi observe-t-on une augmentation relative de leur pourcentage.

GRANULOCYTES

C'est sur les polynucléaires neutrophiles que porte l'essentiel de la réduction. Leur taux s'abaisse en chiffre absolu à la moitié ou au tiers du taux normal. Leur morphologie est également un peu particulière et on voit diminuer les neutrophiles peu segmentés ; au contraire, on trouve çà et là des polynucléaires ayant 7-8 et jusqu'à 10 noyaux. C'est là quelque chose d'assez particulier et qui peut orienter jusqu'à un certain point le diagnostic.

Les polynucléaires éosinophiles se rencontrent, mais leur taux est extrêmement variable. En général, ils sont supprimés dans les cas très graves, au contraire, on en trouve dans les cas même sérieux mais qui, ultérieurement, réagissent bien au traitement.

Quant aux basophiles, ils manquent généralement.

MONOCYTES

Les monocytes ont diminués, et quelquefois ils peuvent disparaître complètement du sang circulant. Mais leur réapparition à un taux normal est précoce, quand

se fait la moindre amélioration. Aussi bien, la baisse de leur taux n'est-elle pas un signe sur lequel il faille trop compter.

Par contre, on observe assez souvent des variations dans leur morphologie. Celles-ci sont de deux ordres ; la réapparition précoce explique qu'on trouvera souvent des monocytes très jeunes, voire des monoblastes, dont le noyau arrondi, finement spumeux, contiendra encore des nucléoles, et, d'autre part, on trouvera des monocytes à noyau segmentés (et fort semblables à des polynucléaires par ce seul point, car le cytoplasme reste grisâtre et chargé de la poussière azurophile caractéristique). Cette structure nucléaire se compare fort bien à celle des neutrophiles hypersegmentés. Certains trouvent ce dernier aspect si caractéristique qu'ils font le diagnostic d'anémie de Biermer sur ce détail.

Quant aux lymphocytes, leur nombre absolu est normal ou légèrement réduit. Leur taux relatif s'élève à 50 % du total des leucocytes. Leur morphologie ne présente aucune particularité notable.

LES PLAQUETTES

Peu de travaux ont été publiés, sur la diminution du nombre de plaquettes dans l'anémie pernicieuse, bien que cette notion soit classique. Hayem, le premier, reconnut que cette diminution était un des signes indispensables de l'anémie dans ses phases sévères.

Paddock et Katharine Esdall, Smith (Philadelphie) ont revu plusieurs centaines de cas de maladie de Biermer. Le plus souvent, le nombre de plaquettes était en fonction du nombre des globules rouges.

De nombreux auteurs (particulièrement avant l'hépatothérapie) ont signalé que dans les rémissions spon-

tanées de l'anémie, les plaquettes montraient un accroissement marqué et persistant. Bien souvent, elles apparaissent avant la crise réticulocytaire. Pour ces auteurs, l'élévation du nombre des plaquettes coïncide en général avec l'élévation de globules rouges.

Une étude des différents types de plaquettes révèle que dans les phases sévères de l'anémie, il y a prédominance des petites formes avec parfois des formes géantes ou anormales.

Ils concluent que :

1° Dans une anémie pernicieuse marquée, une thrombocytopénie manque rarement;

2° Les plaquettes augmentent en nombre parallèlement au nombre des globules rouges, après institution de l'hépatothérapie;

3° La diminution des plaquettes est apparemment sans valeur pour différencier ce type d'anémie des autres anémies macrocytiques.

Plasma : Albumines plasmatiques. — L'équilibre des albumines plasmatiques est légèrement modifié dans l'anémie de Biermer. L'albumine totale est intacte — 80 pour 1.000. La globuline est abaissée et tombe souvent à 20 grammes et au-dessous, si bien que le quotient albumineux augmente et se trouve généralement au-dessus de 3.

La bilirubine est fortement augmentée, et elle donne au sérum une fluorescence verte ou ambrée. Du taux normal de 5 milligrammes, elle s'élève parfois jusqu'à 30 milligrammes et bien davantage, jusqu'au 100 milligrammes et plus dans certains cas. Il s'agit, évidemment, de bilirubine indirecte.

La cholestérine est diminuée, en opposition à la bili-

rubine. Il est assez habituel de trouver des chiffres voisins de 1 gramme et même inférieurs.

Enfin, la résistance des hématies aux solutions hypotoniques est normale ou parfois discrètement augmentée.

Tel est l'aspect habituel du sang à la période d'état d'anémie de Biermer.

ÉVOLUTION HÉMATOLOGIQUE

NON TRAITÉE

L'anémie de Biermer évolue fatalement vers la mort. Mais cette évolution ne se fait pas sans des rémissions spontanées. On peut distinguer deux sortes de semblables rémissions :

a) *Rémissions par hyperérythropoïèse primordiale* : l'inhibition de la lignée secondaire restant ce qu'elle est, la multiplication de l'érythropoïèse primordiale entraîne un mieux qui se traduit par une augmentation du taux de l'hémoglobine, une augmentation moins accentuée du taux des globules rouges, et par conséquent, une augmentation de la valeur globulaire. L'image sanguine se modifie dans le sens d'une anisocytose plus marquée par augmentation du nombre des érythrocytes primordiaux. Souvent même, passent dans le sang des formes jeunes de ces cellules ; mais le nombre des leucocytes reste réduit ou se réduit encore.

Une telle rémission traduisant la mise en œuvre des ultimes ressources de l'organisme, précède souvent de peu une défaillance terminale.

b) Plus habituellement, on assiste à une *rémission par lève temporaire de l'inhibition qui porte sur la lignée définitive*. Le tableau hématologique se renverse, des formes jeunes appartenant à cette lignée apparaissent dans le sang. La polychromatophilie est fréquente et parfois même, on trouve bon nombre d'hématies ponctuées. De même, apparaissent des érythroblastes ou des cellules renfermant des restes nucléaires. C'est la crise sanguine qui s'accompagne d'une augmentation parallèle portant sur la série blanche et les plaquettes. Mais, nous verrons les détails de cette crise d'une façon plus détaillée, quand nous étudierons la rémission thérapeutique. Quoi qu'il en soit, l'apparition de cellules appartenant à la lignée secondaire se traduira par une augmentation de l'hémoglobine et du nombre des globules rouges, mais l'hémoglobine augmente moins vite que les érythrocytes. Si bien que la valeur globulaire s'abaisse.

Mais, après quelques rémissions semblables, on voit s'installer plus ou moins tôt la période terminale qui marque l'épuisement définitif de la moelle. Plusieurs éventualités sont possibles :

a) *L'inhibition de la lignée secondaire devient complète* : disparition de toute hématie basophile du sang ; augmentation des microcytes qui deviennent punctiformes. Il en résulte une augmentation du nombre des globules rouges, sans augmentation parallèle de l'hémoglobine, d'où diminution de la valeur globulaire, qui se rapproche de 1 et parfois tombe au-dessous de ce chiffre, mais c'est rare ; en tous cas, on voit que la diminution de cette valeur est loin d'avoir l'heureuse signification pronostique qu'on lui attribue toujours.

Parallèlement à cette modification de l'érythrogram-

me, la leucopénie s'accroît et surtout la diminution relative et absolue du taux des neutrophiles. C'est alors parfois que s'ébauche une réaction à type embryonnaire et que passent dans le sang des éléments très jeunes de cette série, réaction qui précède de peu la mort.

b) Il est d'autres cas où l'évolution fatale est déterminée par une *extension de l'inhibition à la lignée primordiale* elle-même. Ces formes primitivement ou secondairement aplastiques, sont rares, et presque toujours, l'autopsie montre qu'en un point quelconque de la moelle, il persiste un foyer érythropoïétique actif. Il ne faut d'ailleurs s'attendre à voir de telles formes caractérisées par un syndrome hématologique en tous points semblables à celui de l'anémie aplastique type Ehrlich-Hayem. En effet, il persiste dans le sang des microcytes et des poikilocytes, d'une part, appartenant à la lignée définitive, et, d'autre part, des érythrocytes primordiaux de grande taille. Mais la ponction sternale répétée même en plusieurs endroits, ne ramène qu'une sérosité pauvre en éléments jeunes. Une telle observation implique en pronostic réservé, mais non désespéré.

TRAITEE

L'évolution est tout autre. Le syndrome hématologique se présente comme suit :

Les premiers symptômes hématologiques sont la transformation du myelogramme qui prend très rapidement et avant toute manifestation dans le sang périphérique, un aspect entièrement opposé à celui qu'il avait assumé pendant l'évolution de la maladie. Très vite, les cellules de la lignée primordiale disparaissent et font place aux cellules des lignées érythrocytaires adultes et granulocytaires, qui subissent une énorme

multiplication. Pour que cette image médullaire se dessine, il ne faut pas plus de 24 heures, et un traitement suffisant n'est pas nécessaire. Ce qui explique que beaucoup d'auteurs de parfaite bonne foi n'aient pas reconnu l'existence de ces éléments si caractéristiques et si absolument distincts de ceux de la lignée secondaire. Ce qui explique aussi à quelles erreurs de diagnostic peut conduire un traitement insuffisant incapable de guérir l'anémie, mais parfaitement apte à faire disparaître de la moelle des éléments indispensables au diagnostic.

Dans le sang périphérique, se développent les éléments de la crise sanguine. Tout d'abord, et très passagèrement, les érythrocytes primordiaux sont chassés dans le sang périphérique. Si bien que la valeur globulaire augmente encore. Mais souvent, cette crise passe inaperçue, car elle ne dure que quelques heures. Par contre, l'hémolyse s'en trouve augmentée, et comme la bilirubinémie qui s'ensuit demande quelque temps avant de se produire, elle atteint souvent son maximum alors qu'une amélioration clinique est déjà nette. Ce fait paradoxal a beaucoup étonné de nombreux auteurs. On voit que l'explication en est fort simple.

La crise sanguine proprement dite est d'autant plus complète :

- a) que le point de départ du taux érythrocytaire était plus bas;
- b) que le traitement a été plus énergique;
- c) qu'il n'a pas été précédé de tentatives de traitement insuffisantes.

Les éléments s'en développent dans l'ordre suivant :

1° Crise érythroblastique de courte durée ; on voit apparaître dans le sang un nombre important d'érythroblastes définitifs (hématies nucléées) dont le taux peut atteindre 5 et même 10 %. Cette crise ne dure que

quelques heures. Aussi bien, passe-t-elle quelquefois inaperçue ;

2° Puis, se développe une crise pro-érythrocytaire, c'est-à-dire qu'on voit passer dans le sang des hématies contenant des restes nucléaires, corps de Jolly, anneaux de Cabot ; là encore, il s'agit d'un phénomène passager ;

3° Vers le troisième ou quatrième jour, quelquefois plus tôt, se développe la « crise réticulocytaire ». Le taux des réticulocytes atteint 30 et même 50 % du nombre total des hématies. En même temps, on voit apparaître, quoiqu'en moins grand nombre, des hématies polychromatophiles et des hématies ponctuées, deux états qui ne représentent que la forme extrême du phénomène de basophilie que traduit d'ailleurs la réticulocytose. Quoi qu'il en soit, la crise réticulocytaire est plus durable que les précédentes ; elle s'étend sur plusieurs jours. Et c'est pourquoi elle a été reconnue depuis plus longtemps ;

4° Enfin, on voit augmenter le nombre des hématies adultes corrélativement les érythrocytes primordiaux disparaissent de la circulation. En même temps que s'accroît le nombre des globules rouges, l'hémoglobine s'élève, et enfin, la valeur globulaire s'abaisse et tend vers l'unité. Il n'est pas exceptionnel qu'une véritable polyglobulie, au moins passagère, succède à l'anémie.

D'une façon parallèle se développe une très passagère crise granulocytaire. C'est très tôt après l'institution du traitement, en même temps que la crise érythroblastique, qu'elle atteint son plein développement. C'est une crise myélocytaire, et parfois même passant dans le sang circulait des formes très jeunes, voire des myéloblastes.

Enfin, le taux des granulocytes se développe progressivement et on note en particulier une augmentation souvent considérable du chiffre des éosinophiles. Cette éosinophilie, outre qu'elle traduit l'amélioration, est souvent un reliquat visible de la cure organothérapique.

Elle peut atteindre et dépasser 10 et 15 %. Ces chiffres exagérés ne doivent pas être rapportés à une parasitose. Encore qu'une telle éosinophilie soit sans inconvénients, rappelons qu'il est loisible de la corriger et en même temps de corriger la polyglobulie qu'elle accompagne souvent, par quelques injections d'extrait splénique.

Une crise monocyttaire se développe à un moment variable, mais d'ordinaire assez précoce, et le taux des monocytes est rétabli à son chiffre normal bien avant celui des neutrophiles.

Enfin, une crise thrombocytaire s'installe à un moment variable, et le taux des plaquettes sanguines s'élève à la normale, ou même en dépasse le chiffre, avant de retomber au taux diminué quoique plus important que ceux que nous avons vus, qui est le sien au cours des rémissions. Mais même alors, le chiffre des macrothrombocytes reste élevé.

La guérison obtenue, ou plutôt la rémission confirmée, on se trouve en présence d'un érythrogramme et d'un myélogramme qui peuvent sembler complètement normaux. Il n'en est rien cependant. Il est exceptionnel qu'un examen attentif ne dévoile pas la persistance de quelques érythrocytes ou de quelques érythroblastes primordiaux.

II. — LA MOELLE OSSEUSE

Examen de la moelle osseuse. — L'examen de la moelle osseuse par ponction sternale est extrêmement utile dans l'anémie de Biermer et c'est une manœuvre si simple qu'on n'est pas autorisé à s'en priver. Elle permet, même dans le cas douteux, un diagnostic précis, elle assure d'une façon évidente les bases du pronostic et permet de suivre l'effet du traitement.

Pratiquée à la période d'état de l'anémie de Biermer et avant toute thérapeutique, elle donne une image extrêmement caractéristique et qui ne laisse place à aucun doute. En bref, elle montre la « disparition presque totale de l'érythropoïèse secondaire, la diminution considérable de la granulocytopoïèse primordiale » au point de celle-ci est représentée par 50 à 75 % environ des éléments nucléés de la moelle. On obtient très facilement de magnifiques images permettant de suivre toute l'érythropoïèse primordiale depuis le proérythroblaste jusqu'à l'érythrocyte adulte. Insistons sur quelques caractères particuliers qui permettent le diagnostic facile de ces espèces cellulaires.

Les éléments de plus jeunes sont de très grandes cellules dont le diamètre atteint volontiers 35 μ . Le noyau, quoique fort volumineux, ne dépasse guère les deux tiers du diamètre total et cette petitesse relative est déjà un trait assez particulier à ces éléments. Les autres caractères sont tirés de la structure du noyau et du cytoplasme.

Le noyau souvent un peu excentrique dans la cellule est formé de grumeaux de chromatine en virgules, très foncés, et qui se détachent d'autant plus nettement sur le fond incolore du noyau.

Le cytoplasme est d'un beau bleu un peu mauve et quelques flammèches blanches forment un halo autour du noyau, toujours plus marqué d'un côté de celui-ci, vers le centre géométrique de la cellule. Le mûrissement de cette cellule et son évolution vers l'érythrocyte primordiale va se marquer par les phénomènes suivants :

a) Diminution de taille de la cellule, mais proportionnellement diminution beaucoup plus rapide du noyau qui, rapidement, va n'occuper qu'une partie de plus en plus minime de la surface cellulaire et une position de plus en plus excentrique;

b) Tassement progressif de la chromatine, mais celle-ci se détache toujours sur le fond très clair du reste du noyau, et l'aspect pycnotique n'est atteint que relativement tard;

c) A l'opposé de ce mûrissement tardif du noyau, la maturation cytoplasmique est extrêmement précoce, et très vite, la teinte acidophile de l'hémoglobine apparaît, d'abord au pourtour du noyau, d'où elle ne tarde pas à envahir toute la cellule. Si bien qu'on peut voir une cellule dont le cytoplasme a acquis la teinte de l'hémoglobine, sans aucun reste de basophilie, alors que le noyau est encore structuré.

Tous ces caractères opposent l'érythroblaste primordial à l'érythroblaste définitif. Rappelons que celui-ci est plus petit que le noyau occupe très longtemps la plus grande surface de la cellule, que ce noyau, même dans les formes très jeunes est formé d'une chromatine diffuse, opaque, et où l'oxychromatine incolore n'apparaît que comme des craquelures au sein de cette tache sombre. Enfin, le cytoplasme est lent à mûrir, il est encore presque toujours légèrement basophile quand le

noyau est pycnotique ; en tous cas, on ne voit jamais une teinte franchement hémoglobinique coexister avec un noyau structuré.

Outre ces érythroblastes, qui permettent à eux seuls le diagnostic d'anémie de Biermer, on trouve divers éléments de la série blanche. Ce sont des éléments jeunes ou peu différenciés, tantôt, de simples cellules réticulo-endothéliales, dans d'autres cas, des cellules de la lignée médullaire que quelques caractères permettent de cataloguer myéloblastes. Quoi qu'il en soit, myélocytes et métamyélocytes sont plus rares, et manquent parfois absolument. De même, on ne trouve guère de mégarcaryocytes.

Le total des éléments nucléés dans la moelle osseuse est ordinairement de 30.000 dont 20 à 22.000 érythroblastes par millimètre cube.

Ainsi, le tableau hématologique de l'anémie de Biermer à sa période d'état est caractérisé :

1°) Par un processus d'inhibition portant sur l'érythropoïèse adulte et accessoirement, sur la granulocytopoïèse et la thrombopoïèse. Il en résulte une anémie semblable à la plupart des anémies, et qui est, comme l'on dit, le type secondaire. Elle ne se distingue, en aucune façon de l'anémie pos-hémorragique par exemple. Tantôt elle apparaît dans la phase agénérative, c'est-à-dire avec microcytose et poïkilocytose, tantôt, au contraire, dans une phase régénérative que traduit l'augmentation du nombre des cellules contenant la substance basophile sous une quelconque de ses formes ;

2°) S'opposant à cette inhibition, un processus de régénération se développe et lui fait équilibre d'une façon plus ou moins heureuse. Mais ce processus est anormal et se marque par l'apparition dans le sang et dans la

moelle, d'éléments embryonnaires, plus ou moins mûrs. Il semble que ces éléments anormaux soient détruits par le système réticulo-endothélial, d'où le taux élevé de la biliburine sanguine.

LA RATE

Un grand travail d'ensemble sur la ponction de la rate dans l'anémie pernicieuse a été élaboré, dès 1930, par Paolo Introzzi, à Pavie. Cet auteur a ponctionné plusieurs malades atteints d'anémie biernérienne grave, accompagnée ou non de splénomagalie.

Dans tous les cas, l'étalement de la pulpe a montré une image caractéristique ; mégaloctose plus intense et plus nette encore que dans le sang, réaction mégaloctique constante et typique de l'affection, même dans les cas où n'apparaissent pas de mégaloctes dans le sang.

P. Emile-Weil, P. Isch-Xall et Suzanne Perles ont repris l'étude des anémies pernicieuses progressives et ont établi les comparaisons habituelles entre formule splénique et formule sanguine. Leurs résultats sont très voisins de ceux rapportés par Introzzi.

Comme lui, ils ont constaté la présence fréquente d'hémohistioblastes et d'hémocyotoblastes.

Comme lui, ils ont trouvé cette hyperplasie de la série myéloide qui, pour les hématologistes traduit l'effort compensateur érythroleucopoïétique de la rate en face d'une réaction médullaire insuffisante (les éléments granuleux jeunes sont disposés par foyers sur l'étalement, et sous forme d'une métaplasie myéloide totale et diffuse comme dans les rates leucémiques).

Comme lui, enfin, ils ont été frappés par la présence constante des mégaloctes et des mégaloctes sur les frottis.

Ils ne nient pas le pourcentage vraiment impressionnant de mégalo blastes, ils ne contestent pas le chiffre élevé de mégalo cytes ; mais alors que pour Introzzi ces éléments sont absolument spécifiques de cette anémie particulière, pour eux, au contraire, ils ne font que traduire le degré de l'anémie sans être pathognomoniques de la forme pernicieuse.

Ils n'attachent pas à leur présence la valeur diagnostique qu'Introzzi leur confère.

A leur avis, la ponction de rate apporte dans ses affections plutôt qu'un élément diagnostique, souvent inutile du reste, une valeur pronostique indéniable et une vérification immédiate des progrès dus à la thérapeutique mise en jeu.

C'est à ce titre surtout que la méthode est préconisée par ces auteurs.

Voici pour comparaison le splénogramme normal et celui constaté au cours de l'anémie pernicieuse progressive :

Splénogramme normal

Polynucléaires neutro.....	20 à 30 %
Polynucléaires éosino.....	1
Polynucléaires Baso.....	rare
Lymphocytes typiques	50 à 60 %
Moyens mono.....	10 à 20 %
Monocytes	5 à 10 %
Plasmocytes	1 à 2 %
Normoblastes	1 p. 500
Noyaux nus	nombreux

Fond, en général, épais, parfois granuleux.

Hématoblastes : Très nombreux.

Globules rouges : Normaux.

Splénogramme de l'anémie de Biermer

Polynucléaires neutro.....	23
Lympho. et moyens monos.....	40
Myélocytes	12
Promyélocytes	3
Métamyélocytes	6
Hémohistioblastes	1
Hémocytoblastes	1,5
Cellule souche	0,5
Normoblastes	3
Mégaloblastes	10

Fond : épais, assez granuleux.

Globules rouges : grosses lésions, mégalytose importante.

Hématoblastes : peu nombreux.

CHAPITRE VI

LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Sur le terrain de la pratique quotidienne, il importe d'établir rapidement le diagnostic d'anémie pernicieuse de Biermer. Pour y arriver, le mieux est d'exiger d'abord la recherche attentive de tous les tests convergents de l'anémie de Biermer vraie : macrocytose, hyperchromie, hyperéritulocytose, hyperbilirubinémie indirecte, mégaloblastose médullaire, achylie gastrique, preuve thérapeutique par la survenue d'une crise réticulocytaire après traitement hépatique d'épreuve. Quand manque l'un de ces symptômes hématologiques fondamentaux, il faut soumettre à une critique sévère le syndrome anémique observé.

Il faudra alors penser aux anémies macrocytiques non biermériennes dans lesquelles manquent un certain nombre de stigmates biermériens et qui n'obéissent pas à l'hépatothérapie. Ce sont :

1° L'anémie achrestique ;

2° L'anémie macrocytique tropicale ;

3° Les anémies macrocytiques symptomatiques de maladies infectieuses ou parasitaires, de maladies du sang et des ganglions, et de certaines affections viscérales.

I. — L'ANEMIE ACHRESTIQUE

L'anémie achrestique est cette anémie décrite par l'école anglaise, par Wilkinson et Israël, en particulier, et qui se traduit cliniquement par une anémie grave et d'évolution sévère, hématologiquement par des hématies de grande taille, thérapeutiquement par la résistance à la cure de Whipple. Que si on entre dans les détails, on a vite fait de la reconnaître.

a) LE TABLEAU CLINIQUE

Il s'agit de malades, de tous âges, jeunes ou vieux qui, assez brusquement, assez rapidement, pâlisent, s'essoufflent, présentent de la fièvre, tout en conservant un certain embonpoint. Bientôt l'asthénie augmente et, au bout de quelques semaines, on trouve ces malades constamment confinés au lit, avec une pâleur croissante, un léger subictère de la peau et des muqueuses, une rate parfois augmentée de volume, une température irrégulière et persistante. Des souffles extracardiaques occupent toute la région précordiale. La langue n'est pas franchement vernissée. Les troubles digestifs sont modérés : anorexie, selles nombreuses. Pas de troubles neurologiques ; en particulier, la sensibilité au diapason est conservée ; les réflexes sont normaux ; la sensibilité superficielle et profonde, intacte ; seul, le fond d'œil montre des hémorragies, des flammèches péripapillaires.

b) LE TABLEAU HÉMATOLOGIQUE

Le chiffre des globules rouges est abaissé, autour de 2.000.000 et diminue progressivement. Dans la chambre de numération, comme sur les frottis colorés, la taille des globules rouges est franchement augmentée : 7 μ 20

à 7 μ 30, sans qu'on ait cependant les diamètres plus grands encore, et allant jusqu'à 7 μ 40 et plus, des globules rouges biermériens. La valeur globulaire est augmentée, autour de 1,20 à 1,30, sans arriver aux chiffres extrêmes de 1,40, 1,50, 1,60 de l'anémie pernicieuse. Le chiffre des réticulocytes oscille autour de 1 à 2 %. Le taux de la bilirubinémie, obtenu par réaction indirecte, n'est pas très élevé : 1 à 3 unités Van Den Bergh. Les hématies nucléées sont rares dans le sens périphérique, le plus souvent absentes, même après injection d'adrénaline. On dirait, dans certains cas du tableau hématologique d'une anémie aplastique d'Erblich, avec la chute régulière des globules rouges, la chute progressive des globules blancs qui descendent jusqu'à 4.000, 3.000, 2.000 avec 25 à 30 % de polynucléaires ; avec la chute des plaquettes sanguines autour de 125.000 à 95.000 environ. Les hémocultures comme les sérodiagnostics, n'apportent que des résultats négatifs. Les réactions de floculation à l'eau, au formol, peuvent être positives, sans que l'investigation ne permette de mettre en évidence une maladie infectieuse ou parasitaire connue.

c) LE TABLEAU MÉDULLAIRE

Mais c'est la ponction sternale qui va rapidement orienter le diagnostic. Un frottis médullaire montre en quantités considérables des hémocytoblastes, des mégalo blastes, groupés en nids beaucoup plus étendus, beaucoup plus denses que dans la maladie de Biermer, avec quelques rares normoblastes et sans érythroblastes qui fassent la transition avec les mégalo blastes. On trouve quelques polynucléaires, mais peu ou pas de myélocytes ; et tandis qu'on institue un traitement hépatique d'épreuve, on n'observe pas cette transforma-

tion rapide des éléments mégaloblastiques, en formes normoblastiques, si caractéristique de l'anémie pernicieuse traitée. D'ailleurs, durant le même temps, la pluie réticulocytaire, n'apparaît pas davantage à la périphérie, contrairement à ce qui se passe dans l'anémie de Biermer.

d) L'ÉPREUVE GASTRIQUE A L'HISTAMINE

Enfin, si on pratique un tubage gastrique avant, puis après injection sous-cutanée d'histamine, on constate que, s'il y a parfois hypochlorhydrie, il n'y a pas anachlorhydrie : le suc gastrique contient du mucus, parfois en assez grandes quantités, et n'a pas cet aspect clair, translucide, qu'on trouve si souvent dans le suc gastrique des biermériens.

II. — L'ANEMIE MACROCYTIQUE TROPICALE

C'est encore à l'Ecole anglaise, aux médecins anglais des Indes, que nous devons la connaissance d'une autre anémie macrocytique non biermérienne, l'anémie macrocytique tropicale. Lucy Wills, dès 1936, avait été frappée, dans son service de la Maternité de Bombay, par la fréquence d'anémies graves macrocytiques, qui ressemblaient à l'anémie de Biermer et qui, cependant, n'obéissaient pas à l'hépatothérapie. A la suite d'une série d'expériences remarquables sur le singe, elle put en carençant le régime alimentaire de l'animal en vitamines B1 et B2, reproduire une anémie ayant les mêmes caractères hématologiques que ceux des femmes gravides et des accouchées et la guérir par la levure de bière. Chez ses malades, ce même traitement s'avéra héroïque. Peu après, Napier retrouva cette anémie par-

ticulière non plus seulement chez les femmes, mais chez les hommes. Green et Snapper en rapportèrent des cas en Hollande. Notre Maître en a rapporté des observations en Afrique du Nord ; et plus récemment, Fairley a insisté sur la fréquence de ces anémies macrocytiques dites tropicales, en Macédoine.

a) LE TABLEAU CLINIQUE

Des femmes gravides, le plus souvent des accouchées, parfois des hommes, présentent une anémie d'abord modérée, puis qui va croissant, rendant ces malades peu à peu incapables d'une activité physique soutenue. Les troubles digestifs sont parfois accusés : anorexie, vomissement, diarrhée. La langue n'est pas vernissée, décapillée, comme la langue de Hunter. Les souffles dans la région précordiale, les battements des jugulaires, sont inconstants. La rate est tantôt augmentée de volume, tantôt normale. Pas de troubles de la série neurologique : les lésions oculaires sont rares. En dépit des extraits hépatiques du foie associé au fer et au cuivre, l'anémie ne s'améliore pas, devient bientôt inquiétante. En règle générale, l'interrogatoire nous apprend que ces malades sont des sous-alimentés, qu'ils sont privés, en particulier, de viande, d'œufs, de légumes frais, de fruits.

b) LE TABLEAU HÉMATOLOGIQUE

Le chiffre des globules rouges est abaissé, mais ne diminue que lentement, restant longtemps autour de 2.500.000, 2.300.000 ; et ces globules rouges sont de grande taille comme dans l'anémie de Biermer : 7,20 à 7,30 en moyenne. Le taux de l'hémoglobine descend lentement de sorte que la valeur globulaire reste élevée, sans atteindre, cependant, les chiffres habituels de la

maladie de Biermer : 1,20 à 1,25 en moyenne. Le chiffre des réticulocytes ne dépasse guère 1 à 3 %.

Pas d'hématies nucléées. Les chiffres des globules blancs se maintient autour de 5 à 6.000 sans modification marquée de l'équilibre leucocytaire. Le chiffre des plaquettes est légèrement diminué, se maintenant autour de 150.000 environ. Le taux de la bilirubinémie est élevé : 1 à 2 unités Van den Bergh ; et quand cette bilirubinémie atteint des chiffres un peu plus forts, elle est toujours de type indirect.

c) LE TABLEAU MÉDULLAIRE

La ponction sternale donne des myélogrammes sensiblement normaux, très différents de ceux de l'anémie de Biermer et de ceux de l'anémie achrestique. Le chiffre des macroblastes et des normoblastes l'emporte parfois sur celui des myélocytes et des polynucléaires.

d) EPREUVE GASTRIQUE A L'HISTAMINE

Il arrive assez souvent que le tubage gastrique donne, avant et après injection sous-cutanée d'histamine, un suc achlorhydrique dans tous les tubes. Mais cette achlorhydrie n'a pas le caractère de permanence qui est propre à l'anémie de Biermer. Après traitement par la levure de bière à hautes doses ou par les extraits autolysés de levure, on peut voir l'acide chlorhydrique libre apparaître dans le suc gastrique, devenir normal. Pendant ce temps, d'ailleurs, le chiffre des globules rouges augmente régulièrement et rapidement.

III. — LES ANÉMIES MACROCYTIQUES SYMPTOMATIQUES

Enfin, au cours de certaines maladies infectieuses et parasitaires, au cours de certaines affections du sang et des ganglions, de certaines affections viscérales, on peut rencontrer des anémies macrocytiques qui évoquent tout d'abord et simulent les anémies biernériennes.

1. — LES ANÉMIES DES MALADIES INFECTIEUSES ET PARASITAIRES

Les anémies palustres peuvent parfois prendre le masque d'anémie macrocytiques biernériennes : anémie progressive, grande taille des hématies, valeur globulaire augmentée, bilirubienémie indirecte élevée. Mais ici la réticulocytose périphérique est particulièrement élevée, contrairement à ce qu'on observe pendant les poussées évolutives de l'anémie de Biermer. Les frottis de moelle sternale montrent une macronormoblastose, non une mégaloblastose, et parfois l'hématozoaire causal ; le fond d'œil est normal.

Les anémies dues à l'ankylostomiase sont généralement des anémies hypochromes et microcytiques, mais il arrive exceptionnellement qu'elles se traduisent par une anémie macrocytique. L'existence d'œufs de parasites dans les selles ou dans le liquide recueilli par tubage duodénal permet de faire le diagnostic étiologique de ces anémies, qui d'ailleurs ne s'accompagnent pas de complications neurologiques, ni d'hémorragies oculaires, ni d'anomalie du suc gastrique.

Les anémies dues à la bothéricéphalose ont tellement de points communs avec l'anémie macrocytique biernérienne, qu'il est classique de les considérer comme de

véritables anémies de Biermer. Rien ne manque, en effet, dans la plupart des cas, au tableau clinique, hématologique, médullaire, gastrique ; seule la notion de l'existence de bothriocéphale dans certaines régions géographiques, telles que la Suisse, permet d'orienter le diagnostic vers une étiologie, que la présence d'œufs de parasites dans les selles vient confirmer. Chose troublante, il arrive que malgré la disparition du parasite, le syndrome anémique dans certains cas continue d'évoluer pour son propre compte.

2. — LES ANÉMIES MACROCYTIQUES DES MALADIES DU SANG ET DES GANGLIONS

L'anémie fébrile aiguë de Léderer-Brill se traduit parfois par une anémie franchement macrocytique et de valeur globulaire élevée ; mais la fièvre, dépassant 39°, 40°, l'apparition brusque et rapidement évolutive du syndrome anémique, l'existence d'une réticulocytose très élevée et d'un taux marqué de bilirubinémie indirecte, enfin, la présence d'un suc gastrique normal avant et après injection d'histamine permettent d'en faire le diagnostic. Il faut savoir penser à cette anémie, d'étiologie vraisemblablement infectieuse, et qui obéit si rapidement, malgré sa gravité apparente, à une seule transfusion sanguine ou à une cure hépatothérapique.

L'anémie aplastique d'Erhlich s'accompagne parfois, rarement ils est vrai, d'hématies de diamètre augmenté. Même dans ces cas, ce diamètre n'atteint jamais celui des anémies biermériennes proprement dites. D'ailleurs, la fièvre persistante et ondulante, si caractéristique, les hémorragies des muqueuses et des séreuses, le myélogramme à rares éléments, traduisant une moelle désér-

tique, enfin les caractères normaux du suc gastrique ont vite fait d'orienter et de fixer un tel diagnostic.

Les leucémies aleucémiques se traduisent plus fréquemment par une anémie macrocytique et hyperchrome capable de faire penser un instant à une maladie de Biermer. Mais la constatation d'une angine ulcéro-nécrotique, d'une gingivite hémorragique, la découverte de ganglions passés d'abord inaperçus, une rétinite hémorragique insoupçonnée, enfin, la ponction sternale montrant sur les frottis médullaires l'abondance, presque exclusive de cellules immatures, sont autant d'éléments qui viennent s'inscrire à la signature de ce diagnostic.

La maladie de Hodgkin est masquée quelquefois par une anémie macrocytique, qui égare le diagnostic causal, tant qu'on n'a pas trouvé un ganglion révélateur. Cependant, la fièvre interminable, irrégulière, anarchique, pseudo-mélicoccique, le mauvais état général, parfois le prurit, une leucocytose ou une leucopénie avec éosinophilie, l'absence de mégalo blastes dans le myélogramme, enfin, la découverte de ganglions dans la biopsie ou le frottis de ponction qui vont mettre en évidence le bariolage cellulaire et la cellule de Sternberg, toutes ces constatations nous conduisent, en dernière analyse au diagnostic exact.

3. — LES ANÉMIES MACROCYTIQUES DE CERTAINES AFFECTIONS VISCÉRALES

Les anémies des cirrhoses sont le plus souvent des anémies normocytiques, parfois microcytiques et hypochromes ; mais il arrive aussi qu'elles soient macrocytiques et hyperchromes. L'existence d'une cirrhose du foie, l'absence de mégalo blastose, dans le myélogramme, permettent de grouper ces anémies, le suc gastrique res-

tant tantôt normal, tantôt et plus rarement, achylique, achlorhydrique. S'agit-il, en l'occurrence, de l'association d'une maladie de Biermer et d'une cirrhose du foie, s'agit-il d'un syndrome biermérien vrai par défaut d'emmagasinement du principe anti-pernicieux dans le réservoir hépatique ? Le fait certain, c'est qu'il est parfois difficile, à en tenir au seul examen du sang périphérique, de nettement différencier l'anémie de Biermer d'une anémie cirrhotique macrocytique.

Les anémies des néphrites chroniques, et plus spécialement des néphrites azotémiques, sont des anémies graves, progressives, le plus souvent normochromes et normocytiques, rarement microcytiques et hypochromes, plus rarement hyperchromes que macrocytiques. Ces anémies macrocytiques, encore plus rares que dans les cirrhoses du foie, ne s'accompagnent pas de mégalo-blastose dans le suc médullaire obtenu par ponction sternale, ne s'accompagnent pas d'achylie dans le suc gastrique retiré par tubage après injection d'histamine.

La sprue, cette entérite rencontrée surtout en Extrême-Orient, mais qui peut se rencontrer aussi sur le continent, la sprue tropicale ou non tropicale, apparaît comme une diarrhée grasseuse qu'on a de plus en plus tendance à considérer comme la manifestation de carences multiples en particulier de carences en vitamines B, en principe antipernicieux, en calcium. Or, cette sprue peut se présenter avec tout le tableau d'une anémie biermérienne : anémie macrocytique et hyperchrome, mégalo-blastose médullaire. Cependant, les syndromes neuro-anémiques ne compliquent pas la sprue : et l'achlorhydrie gastrique, encore que fréquente n'est pas la règle absolue. D'ailleurs, il arrive fréquemment à ce qui se passe pour l'anémie de Biermer, que la guérison

surviennne définitivement, après un traitement diététique bien connu, pauvre en graisses, riche en lait, en viandes, en légumes frais et aussi avec le secours de la cure hépatothérapique.

Les rectocôlites ulcéreuses aiguës, subaiguës ou chroniques peuvent également se traduire par des anémies macrocytiques et hyperchromes, qui peuvent masquer le syndrome intestinal et occuper le premier plan de la scène clinique. En dehors de la macrocytose, l'existence d'une langue vernissée, et d'une achylie gastrique, ajoute un moment à l'hypothèse d'une anémie Biermé-rienne; mais la ponction sternale montre une macronormoblastose non une mégaloblastose, et la rectoscopie permet de faire le diagnostic causal.

CHAPITRE VII

LE TRAITEMENT

L'anémie pernicieuse progressive fut pendant longtemps considérée comme incurable. Le traitement par le fer, même à haute dose, ni le traitement par l'arsenic, par l'opothérapie au moyen de la moelle des os, au moyen de la rate, ni même les transfusions sanguines répétées, malgré les améliorations passagères qu'elles produisaient parfois, n'avaient pu fournir un cas de guérison.

C'est grâce aux belles recherches de Whipple et Robscheit-Robbins, de Minot et Murphy, de Castle et Sturgis qui tour à tour ont établi l'action héroïque du foie ou des extraits hépathiques et de l'estomac desséché qu'il est permis d'envisager une guérison de l'anémie de Biermer, si le traitement est poursuivi avec méthode et persévérance.

PRATIQUE DU TRAITEMENT

Repos. — La fatigue, l'adynamie dont beaucoup de malades d'anémie pernicieuse souffrent, les incitent et parfois les obligent à rester sans bouger dans leur lit. Or, même si le malade ne se trouve pas dans cet état d'épuisement, nous devons toujours conseiller le repos au début du traitement.

Alimentation. — Ces patients, comme tous les malades d'anémie pernicieuse, doivent prendre une alimen-

tation abondante et saine, riche en viande, légumes et fruits frais, pauvre en hydrate de carbone (pouvant donner lieu à une augmentation de dépense en vitamine B qu'il est utile d'épargner). Enfin les quantités de graisses devront être modérées.

HEPATOTHERAPIE

L'hépatothérapie demeure le traitement de base : deux formes d'administration :

- a) le foie de veau cru ;
- b) les extraits hépatiques.

a) LE FOIE DE VEAU CRU

L'institution de la diète hépatique est classique et repose essentiellement sur l'ingestion de foie de veau cru à la dose de 250 grammes par jour.

Avant l'apparition de la crise réticulocytaire, la diète hépatique exige une grande minutie et une grande surveillance. Il faudra s'ingénier à trouver des procédés culinaires tels que le foie puisse être accepté par le malade.

L'ingestion de foie de veau cru ayant jusqu'à ce jour donné les résultats les plus constants, c'est par ce mode d'administration que notre Maître conseille de commencer le traitement jusqu'à l'apparition de la crise réticulocytaire (pratiquement, il faut commencer à compter les réticulocytes à partir du cinquième jour après le début du traitement et jusqu'au dixième jour environ) ;

b) EXTRAITS HÉPATIQUES

Le malade ne veut à aucun prix se soumettre à l'ingestion du foie cru, sous prétexte qu'il ne le peut

tolérer, et alors l'essentiel est de disposer de bons extraits. Il en existe plusieurs, mais tous n'ont pas fait leur preuve.

La voie d'administration à laquelle on doit donner la préférence et la voie intramusculaire. Elle sera choisie chez tout malade d'anémie pernicieuse et spécialement chez ceux atteint d'un syndrome médullaire.

Toutes les préparations ne sont pas également efficaces et il est même possible que le même extrait d'une firme déterminée ne se montre pas également actif. Jusqu'à présent et malgré tous les efforts faits au point de vue expérimental, on n'a pas pu trouver d'autres méthodes en dehors des méthodes cliniques permettant de standardiser l'efficacité des extraits hépatiques. Nous nous bornerons donc à utiliser ceux dont l'expérience de chaque praticien spécialiste a montré comme les plus efficaces. Nous avons obtenu le meilleur résultat avec les extraits différents et, en particulier, avec l'Hépacrine, l'Hepatiol.

Après le choix de la préparation, il est nécessaire de l'administrer en quantité suffisante. Nous commencerons par 2 cm³ et nous augmenterons la dose progressivement jusqu'à 10 cc.

Mais il n'est pas moins important d'administrer les extraits avec un certain rythme et pendant la durée nécessaire de façon à obtenir que les lésions guérissent ou qu'elles ne continuent pas d'évoluer et ensuite de consolider l'amélioration ainsi obtenue.

Au début, les injections devront être journalières. Plus tard, lorsqu'on arrive à 4 millions hématies, on pourra en faire 2 par semaine, par la suite, une piqûre par semaine et, enfin, lorsque le chiffre de 5 millions est obtenu, on fixe les injections toutes les 3 semaines

ou tous les mois, selon l'évolution de la maladie et surtout en tenant compte du résultat des examens hématologiques répétés et aussi de l'image médullaire (ponction sternale).

GASTROTHERAPIE

On associera aux injections intramusculaires d'extrait hépatique, l'administration « per os » d'une préparation de muqueuse gastrique.

En effet, comme Castle le montra, ces préparations se montrent indéniablement efficaces dans le cas d'anémie pernicieuse. On pourra les utiliser afin de renforcer le traitement par les extraits hépatiques et aussi dans beaucoup de cas comme traitement d'entretien chez les malades améliorés par l'hépatothérapie. Il existe des extraits injectables qui seraient plus actifs que les préparations de muqueuse totale.

Voici un schéma de traitement.

Dix jours dans le mois, ingestion de foie de veau cru, suivant les procédés culinaires divers.

Les dix jours suivants, une ampoule buvable de foie de veau ou d'estomac de porc, matin et soir.

Les dix derniers jours du mois, injection musculaire d'une ampoule d'extrait de foie.

Il arrive que certains jours on puisse manquer de foie de veau cru, l'ampoule buvable ou injectable le remplace. Ainsi on peut donner beaucoup de souplesse au traitement.

Dans les formes d'anémie de Biermer qui s'accompagnent de troubles de la sensibilité ou de la motricité, il faut recourir de préférence aux injections intramusculaires ou intraveineuses d'extrait hépatique. (Achard, Aubertin, Isaacs et Sturgis).

VITAMINOTHERAPIE

Enfin, certains auteurs ont attribué le syndrome neuro-anémique à une déficiense en vitamines A, en complexe B et en vitamines C. Les malades présentant des syndromes funiculaires doivent prendre de la vitamine C, considérée par certains auteurs comme capable de renforcer les propriétés anti-anémiques du foie et toujours utile pour combattre certains symptômes digestifs et hémorragiques. Kasahara, Bishiriwa et Herao ont récemment affirmé l'existence d'une synergie entre la vitamine C et la vitamine B.

Le complexe B est sans doute celui qui est le plus important dans ce syndrome, et parmi les divers facteurs les plus essentiels paraît être la vitamine B I. Nous savons qu'il suffit d'employer les extraits hépatiques pour guérir, arrêter ou prévenir les altérations médullaires de l'anémie pernicieuse. « Il paraît cependant indéniable que, dans certains cas, l'emploi de la vitamine B I renforce l'activité des extraits hépatiques et dans d'autres qu'il modifie les altérations nerveuses que ces extraits ne sont pas capables de combattre » (Hernando T.).

Pour l'Administration de cette vitamine, nous pourrions avoir recours aux complexes vitaminiques (dont le foie même est un exemple) et l'on peut administrer aussi de la levure de bière et des germes de blé. Cependant, de publications récentes (Massière, en France; Brémer, en Allemagne; Rietti et Fiortès, en Italie) ont affirmé la supériorité et la très nette efficacité de la vitamine B I pure administrée par voie parentérale. Dans le commerce, il existe des nombreuses préparations et l'on peut administrer jusqu'à 0,01 gr. pendant longtemps sans risque.

Sans abandonner les autres préparations, on doit donc avoir une préférence pour elle, car il est probable que l'état même de l'appareil digestif ne permette pas l'utilisation de cette vitamine, soit seule, soit faisant partie des préparations complexes lorsqu'elle est administrée par la voie gastrique.

Enfin, nous citerons les injections d'acide aminés, traitement dû à Fontès et Thivolle qui ont émis l'hypothèse d'une carence en certains acides aminés dans l'anémie pernicieuse, injection quotidienne (sous-cutanée ou intra-musculaire) de 5 cc d'une solution contenant 4 % d'histidine et 2 % de tryptophane.

COMBIEN DE TEMPS FAUT-IL PROLONGER LE TRAITEMENT ?

Il faut d'abord, et de toute évidence, le poursuivre avec la même régularité jusqu'à ce qu'on ait atteint le chiffre de 5.000.000 de globules rouges environ et qu'on le voit se maintenir un mois ou deux. Dans le service de notre Maître, l'habitude est de ne point permettre d'interruption tant que le chiffre des plaquettes n'est pas revenu à la normale, et il faut parfois plusieurs mois pour y arriver. A partir de ce moment, nous avons vu des malades qui ne suivaient plus aucune prescription et qui faisaient des rechutes graves six mois après, le traitement repris avec la même rigueur donnait de nouveau les mêmes résultats.

Aussi bien « Un malade d'anémie pernicieuse, et à plus forte raison celui qui présente un syndrome même anémique, doit être traité toute sa vie » (Hernando). On peut maintenir le résultat acquis en continuant

indéfiniment le traitement spécifique selon le schéma suivant (Benhamou))

Foie de veau cru tous les deux jours jusqu'au dixième jour ;

Extrait buvable de foie ou d'estomac tous les deux jours jusqu'au vingtième jour ;

Extrait hépatique injectable tous les deux jours jusqu'au trentième jour ; et ainsi de suite chaque mois.

Ce traitement discontinu doit être contrôlé chaque mois par la mesure du chiffre des globules rouges, le taux de la bilirubinémie et la vitesse de sédimentation des hématies ; et dès qu'il y a une diminution des globules rouges, une ascension de la bilirubinémie ou une chute plus rapide des hématies, on reprend le traitement continu.

La diététique alimentaire (viandes, œufs, qui contiennent le facteur anti-anémique extrinsèque) doit être surveillée à toutes les périodes du traitement continu ou discontinu.

LES CRITERES DE L'EFFICACITE DU TRAITEMENT

Nous avons vu que le malade après traitement par le foie présente une crise réticulocytaire entre le cinquième et le huitième jour. C'est un des critères de l'efficacité du traitement. En effet, pour en contrôler l'efficacité d'un traitement dirigé contre l'anémie de Biermer, il faut partir de deux données essentielles du problème.

1° De l'observation attentive de la courbe des réticulocytes ;

2° De l'observation attentive de la courbe de la bilirubinémie indirecte.

La crise réticulocytaire permet d'affirmer que le chiffre des globules rouges, encore très bas, augmentera sûrement. Bien plus, cette crise permet de confirmer indirectement le diagnostic d'Anémie de Biermet. Il est, en effet, des cas (et ce sont peut-être les plus fréquents) où les mégalo blasts sont rares, difficiles à trouver, nécessitant parfois pour « sortir » une épreuve à l'adrénaline. La pluie de réticulocytes lève tous les doutes et incite à poursuivre le traitement avec ténacité et continuité : le succès est, en effet, certain.

La chute régulière et progressive de la bilirubinémie indirecte permet d'affirmer que la guérison s'établira ; elle permet aussi de confirmer, quoique avec moins de certitude que la pluie réticulocytaire, le diagnostic de maladie de Biermer.

Deux autres tests, moins importants, mais d'un réel intérêt pratique, permettent aussi de suivre les effets du traitement par le foie de veau ou par l'estomac de porc ; c'est la mesure de la vitesse de sédimentation globulaire et la recherche de l'urobilinurie.

Dès que le foie de veau a été ingéré durant quelques jours, on voit la vitesse de sédimentation se ralentir de plus en plus, alors qu'elle varie peu dans les anémies secondaires et qu'elle ne varie pas dans l'anémie aplasique. Au bout de deux mois environ, la vitesse de sédimentation a recouvré la lenteur de l'état normal.

Enfin, l'urobilinurie est particulièrement facile à suivre quand on emploie le procédé classique à l'acétate de zinc de Schlesinger : au fur et à mesure que le traitement se poursuit avec efficacité, on voit la fluorescence diminuer et, au bout d'un mois environ, il n'y a plus dans l'urine que des traces normales.

Quand les tests d'efficacité ne se produisent pas, c'est qu'il s'agit le plus souvent d'une anémie secondaire ; et il est tout à fait inutile de poursuivre le traitement par le foie de veau ou l'estomac de porc. Il existe, il est vrai, des cas d'anémie de Biermer hépatho-résistants ou gastro-résistants ; mais dans la pratique, ces cas sont extrêmement rares et obéissent généralement aux injections intraveineuses d'extrait hépatique.

Ainsi, sous l'effet du traitement, il se produit comme nous l'avons vu, à l'évolution hématologique, une crise réticulocytaire et le nombre de globules rouges s'accroît pour devenir normal au bout de quelques semaines.

Les signes généraux de la maladie s'effacent, l'appétit reparaît, les nausées cessent, les selles deviennent normales, la fièvre tombe. Le teint devient plus rosé, les œdèmes disparaissent. Les signes d'anémie : dyspnée, palpitations, crampes, asthnie s'atténuent. Le métabolisme basol généralement élevé dans l'anémie pernicieuse tend à redevenir normal. La glossite spéciale des anémiques pernicieux disparaît. Par contre, l'achylie gastrique persiste habituellement (Minot et Muphy). Les troubles nerveux pseudo-tabétiques persiste généralement sans modification.

Dans quelques cas seulement, ils ont guéri (un cas de Mourier Vinard).

Les troubles psychiques qu'accompagnent parfois l'anémie pernicieuse disparaissent.

Cependant on a parlé d'échec de l'hépatothérapie de l'anémie pernicieuse. M. Labbé en a observé plusieurs cas, et plusieurs ont été signalés à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. La plupart sont dus, il faut bien le reconnaître, à une mauvaise application du traitement.

Nous ne voulons pour preuve que la statistique publiée par Lambin qui montre que sur 799 cas traités par le foie, il n'y eut que 21 décès vraiment imputables à la maladie, ce qui fait une mortalité de 2,6 %. C'est là un magnifique succès si l'on compare les statistiques de l'hépatothérapie à celle des autres méthodes thérapeutiques telle que la statistique publiée par Panton, Maitland Jons et Riddoch, où sur 114 malades observés, 37 étaient morts après leur admission à l'hôpital, 5 six mois après et 6 neuf mois après.

CONCLUSIONS

1° Nous pouvons dire que le pronostic de l'anémie de Biermer et du syndrome neuro-anémique s'est considérablement amélioré pendant ces dernières années ;

2° On peut presque sûrement les éviter en soumettant les malades d'anémie pernicieuse à un traitement énergique et continue par le foie de veau ou les extraits hépatiques ;

3° Le traitement est d'autant plus efficace qu'il est institué plus tôt et, pour cette raison, il faut tâcher de faire un diagnostic précoce ;

4° La pratique du traitement comprend les règles suivantes :

- a) Repos absolu au début ;
- b) Alimentation adéquate ;
- c) Administration du foie de veau ou d'extrait hépatique, en ayant recours à des doses suffisantes et en prolongeant leur administration très longtemps, toute la vie, parfois ;

- d)* Pour renforcer l'action du foie ou des extraits l'on doit conseiller « per os » de la poudre de muqueuse gastrique, ou, ce qui est mieux, des préparations dans lesquelles on associe la muqueuse gastrique avec le foie.
- e)* A la thérapeutique hépatique énergique, nous devons aussi associer la vitaminothérapie.
-

CHAPITRE VIII

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Le nommé M..., indigène de 46 ans, entre le 25 novembre 1936, Salle Laveran, pour splénomégalie, céphalée et température légère. Le début de l'affection remontait à un an environ. Depuis cette époque, le malade se plaignait de douleurs dans l'hypochondre gauche et de vomissements alimentaires survenant tous les quatre, cinq jours sans horaires précis.

A l'examen, on était en présence d'un malade au faciès bouffi, au teint terreux. Les différents examens cliniques pratiqués, associés aux recherches de laboratoire, amenaient au diagnostic d'anémie de Biermer à 1.130.000 globules rouges avec une valeur globulaire de 1,77.

Le tubage gastrique, pratiqué dès son entrée, montrait un achlorhydrie totale :

H	0	0	0	0
A. T.	0	0	0	0,36
pH	7.0	7.0	7.0	6.2

L'administration du foie de veau cru entraîna chez ce malade une augmentation rapide du nombre des hématies et une plue réticulocytaire caractéristique.

OBSERVATION II

Le nommé S..., 35 ans, indigène, entre salle Laveran, le 13 décembre 1936 pour augmentation considérable du volume de son abdomen, s'accompagnant d'une grande asthénie. A l'examen, hépto-splénomégalie considérable. Les examens de laboratoire ont fait poser le diagnostic d'anémie de Biermer, type Pende, à 1.210.000 globules rouges, avec une valeur globulaire de 1.24.

Le traitement par le foie de veau, institué immédiatement, devait amener une plue réticulocytaire nette mais tardive (au 18^e jour), comme on le constate souvent dans ce type d'anémie.

L'amélioration se manifestait, d'un autre côté, par une prise de poids d'environ 13 kgs en moins de quatre mois.

OBSERVATION III

M..., femme indigène de 40 ans, entre salle Maillot le 17 février 1936 pour une entérite chronique qui remonte à un an et se manifeste par une émission de selles fréquentes et liquides contenant souvent des ascaris.

A l'examen, malade très amaigrie, au teint pâle, terreux.

La langue est large, pâle, décapillée, rasée.

La muqueuse buccale offre un aspect nacré. Les autres appareils ne présentent rien de particulier. L'examen des selles, montrant de très nombreux œufs de tricocéphales pouvait faire errer quelque temps le diagnostic, mais les recherches de laboratoire systématiquement et le tubage gastrique affirment une maladie de Biermer.

Ce diagnostic devait être confirmé par l'épreuve du traitement (foie de veau cru) qui amenait une pluie réticulocytaire caractéristique au neuvième jour et faisait passer en moins de deux mois le nombre de globules rouges de 1.675.000 (valeur globulaire 1,65) à 4.710.000 (valeur globulaire 1,06).

Le tubage gastrique pratiqué avant le traitement donnait les chiffres suivants :

H	0	0	0	0
A. T.	0	0	0	0
pH	7.0	7.0	7.0	7.0

Sous l'influence du traitement, les résultats hématologiques furent les suivants :

	27/2	7/3	4/4	20/4
G.R.	1.675.000	2.910 000	4 710 000	4.730.000
G.B.	5.350	6.750	4 900	5.250
H.B.	55 0/0	70 0/0	83 0/0	10 0/0
V.G.	1,64	1,20		1,06
Retic	2,70	18,25 0/0	1,75 0/0	
Pl.	Pl.	67.500		276.000

OBSERVATION IV

Le nommé Gue..., 49 ans, entre salle Laveran le 4 janvier 1937 pour splénomégalie.

Les examens cliniques et de laboratoires permettent de faire le diagnostic de tuberculose pulmonaire associée à une maladie de Biermer à 1.360.000 globules rouges. La valeur globulaire est de 1.28.

Le tubage gastrique montrait une achylie. Le traitement par le foie de veau et les extraits hépatiques fut institué et entraînait, le 12 février, un accroissement du nombre des globules rouges. La pluie réticulocytaire fut longue à se produire. Mais l'amélioration se manifesta surtout par une augmentation du poids de 10 kgs en moins de deux mois. C'est alors qu'on traita avec succès ce malade par la collapsio-thérapie. Sur sa demande, il sortait le 18 mai, considérablement amélioré.

OBSERVATION V

Madame L..., présente depuis longtemps un souffle systolique au foyer aortique dû à une aortite athéromateuse. L'affection s'accompagnait de dyspnée et la malade était soumise, à juste titre semblait-il, à un traitement cardiaque qui paraissait l'améliorer.

A partir d'un certain moment, des troubles psychiques la préoccupèrent. Il lui était difficile de penser, de soutenir son attention ; elle devenait émotive, triste. Enfin, elle présentait des paresthésies au niveau des membres inférieurs et supérieurs, et se plaignait d'engourdissement à ces mêmes niveaux.

C'est alors que son entourage s'aperçut qu'elle pâlisait de jour en jour et qu'on fût appelé à pratiquer un examen de sang qui révéla une anémie hyperchrome à 2.750.000 globules rouges, avec mégaloctose et hyperbilirubinémie. Le tubage gastrique montra chez cette malade une achlorhydrie totale.

Aussitôt, le traitement par le foie de veau fut institué et entraîna rapidement une crise réticulocytaire nette et une augmentation parallèle du nombre des globules rouges à 5.320.000.

OBSERVATION VI

B... Messaoud, indigène de 40 ans, entre une première fois salle Laveran, le 22 janvier 1936, pour asthénie, expectoration légère et fébricule.

A l'examen, on trouve une splénomégalie modérée. Les recherches de laboratoire montrent qu'il s'agit d'une anémie pernicieuse splénomégale type Strumpell, à 960.000 globules rouges et 1,30 de valeur globulaire.

Le traitement, instauré dès le diagnostic assuré, entraîna une réticulocytose lentement croissante, comme il est de règle dans cette forme de l'anémie pernicieuse.

La courbe réticulocytaire n'a atteint son sommet que 37 jours après le début du traitement. Le nombre des hématies avait augmenté progressivement pour atteindre, au même moment (16 mars 1936) le chiffre de 3.010.000.

Le malade est sorti le 2 juin 1936.

Il est revenu dans le service le 26 décembre 1936. Le nombre des globules rouges était redescendu à 1.250.000 et la valeur globulaire était de 1,6.

Un tubage gastrique montrait une achylie complète.

Le traitement par le foie de veau, repris immédiatement, entraîna de nouveau une amélioration encore plus rapide et plus complète que la première fois.

Le 17 février 1937, le nombre des globules rouges était passé à 4.640.000.

OBSERVATION VII

Khroufna bent Ali, 45 ans, sans profession, entre à l'hôpital, le 21 juillet 1938, pour algie multiples, essentiellement thoraciques et scapulaires.

Début brutal, il y a six mois, avec fièvre, survenue sans raison surtout à gauche, par ailleurs fréquentes douleurs rhumatoïdes siégeant surtout aux articulations. Fréquentes épigastalgies à type de brûlures, pas de fièvre, toux peu fréquente, pas d'expectoration. Mariée, deux enfants décédés, l'un à 3 mois, l'autre à 6 mois, aucun antécédent pathologique.

A l'examen, femme amaigrie, d'aspect présénile, teint jaune

paille blafard, peur parcheminée, striation évidente des ongles, conjonctive subictérique.

Langue lisse, vernissée, de couleur lie de vin, aucune ulcération, douleurs épigastriques.

Souffle systolique dans la région mésocardiaque, T. A. 10,6-5, pouls 80 — les autres appareils sont indemnes.

Les examens de laboratoire avaient montré une urée de 0,32, B. W. O. Rien de particulier dans les urines. Mais un tubage gastrique et un examen du sang montrèrent une anémie de 1.600.000, ainsi que 45 % d'hémoglobine, une macrocytose importante. On pose alors le diagnostic d'anémie de Biermer et la malade est soumise au foie de veau le 25 juillet. Elle sort améliorée le 16 août 1938. A son entrée, le poids était de 41 k. 400, le 10 août 45 k. 600.

OBSERVATION VIII

Marguerite A. N..., 50 ans, européenne, entre salle Maillot, le 1^{er} avril 1936, pour troubles de la motilité des membres inférieurs et de la sensibilité profonde.

Ces troubles, d'apparition récente, ont été précédés depuis un an de fourmillements au niveau des doigts. Depuis 4 mois, des troubles moteurs et sensitifs sont apparus au niveau des membres inférieurs.

Progressivement, sans aucun épisode aigu ou traumatique, la malade remarque que ses membres inférieurs devenaient de plus en plus faibles entraînant une difficulté croissante de la marche. Ces troubles obligèrent la malade à prendre d'abord appui sur une chaise, puis par se faire soutenir par deux personnes pour pouvoir faire quelques pas.

Des troubles subjectifs sont apparus, des fourmillements plantaires, douleurs sciatique gauche, enfin, des troubles sphinctériens sont apparus dès le début de ces accidents. La malade éprouve de fréquents ennuis d'uriner, sans souvent pouvoir les satisfaire. Constipation opiniâtre depuis quelques mois.

Rien dans ses antécédents.

L'examen nous montre une femme de 50 ans amaigrie, au teint et aux muqueuses décolorées, température aux environs de 37°5. Le système nerveux retenant notre attention, nous commençons par lui.

Au point de vue de la motricité, la marche et la station debout sont complètement impossibles. Dans son lit, la malade exécute tous les mouvements qu'on lui commande. La force musculaire est diminuée dans son ensemble, pas de troubles au niveau des membres supérieurs. Les réflexes semblent normaux, il y a un léger clonus de la rotule, mais pas de trépidation épileptoïde du pied, Le Babinski se fait en extension des deux côtés sans qu'il y ait éventail. Le réflexe pupillaire bien qu'un peut lent existe des deux côtés, il n'y a pas de nystagnus. Les troubles de la sensibilité subjective ont été étudiées au cours de l'anamnèse. Au point de vue de la sensibilité objective, on ne note aucun trouble. Quelques troubles trophiques, peau sèche et cailleuse, ajoutons enfin les troubles sphinctériens à type de rétention que nous avons mentionné au cours de l'anamnèse. Un sondage pratiqué le jour de l'examen a permis de retirer 100 grammes d'urine.

L'examen des autres appareils est à peu près négatif, à part cependant l'examen de la bouche qui montre une langue dépaillée dans son ensemble et surtout sur les bords, polie vernissée, cependant est de coloration à peu près normale. Le foie est normal, la rate n'est ni palpable ni percevable, bruits du cœur normaux (pouls 80, T.A. 14,9).

Tel fut l'examen de notre malade le jour de son entrée dans le service, ce tableau s'est modifié dans la suite, les réflexes rotuliens achilléens et médio-pubiens se sont abolis. Il n'y a plus de clonus de la rotule, le réflexe cutané plantaire se fait en extension à gauche, inexistant à droite, alors que la sensibilité superficielle reste inchangée, la sensibilité profonde s'est altérée aux membres inférieurs, le sens des attitudes est presque aboli, les troubles sphinctériens rétrocedent.

La constatation de cette paraplégie a conduit à pratiquer immédiatement, une ponction lombaire qui a permis de retirer un liquide clair, eau de roche, ne se coagulant pas dans le tube, non hypertendue. La manière de Queckenstedt entraîne une ascension nette du L.C.R. Le laboratoire a montré la présence de deux éléments par mm³ de 0,2 albumine. B.W. négative dans le L.C.R.

Des radios de la colonne vertébrale avaient été faites en ville, elles montrent des vertèbres normalement calcifiées, pas de pincement des interlignes, présence de deux nucléus calcifiés.

En résumé, il s'agit d'une parésie qui, sous nos yeux, a évoluée, de la spasticité à la flaccidité et qui s'est accompagné de troubles de la sensibilité, et l'examen général ne nous a révélé rien de particulier « *si ce n'est une langue qui bien que non décolorée a toute l'apparence d'une langue de Hunter.* »

Ces constatations nous ont fait porter cliniquement le diagnostic d'anémie de Biermer. Ce diagnostic fut confirmé par un examen hématologique et un tubage gastrique.

Le 7 avril, foie de veau, hépacrine injectable, température à 38 °.

Le 12 avril : G. R.	3.410.000
H.B.	110 %
V.G.	1,53
R.E.T.	2,25
P.L.	210.000
G.B.	8.500

Le 17 avril : G. R.	3.350.000
H.B.	105 %
R.E.T.	1,65
B.G.	9.950

Tubage gastrique :	1	2	3
HCL libre	0	0	0
Acidité totale	0,25	0,40	0,30
P.H.	7,0	6,2	6,8
Mucus : peu			
Couleur : incolore.			

Le 6 avril : Bilirubine	6 unités (indir.)
Cholestérine	2,13
Albumine totale	89
Sérine	51
Globuline	38
R. ser/Gl.	1,34
Euglobuline	4,0
Pseudoglobuline	34
Indice floculaire	0,04

Sortie le 18 avril grandement améliorée.

OBSERVATION IX

Louise S. R..., 57 ans, couturière, entre salle Maillot, le 26 mars 1937, pour anémie anorexie, asthénie, amaigrissement.

Le début de ces troubles remonte à 2 ans environ, à cette époque (juillet 1935), la malade accuse brusquement une asthénie marquée avec anorexie. En l'absence de trois mois, elle maigrit de 30 kil. elle se fait alors hospitaliser dans le service de M. Goinard, à Parnet (octobre 1935).

A cette époque, après chaque ingestion d'aliments, la malade présentait un abondant vomissement mais jamais d'aliment ingérés la veille ni d'hématèse. Les examens radiologiques pratiqués semblent montrer une lésion gastrique. Aussi devant l'intensité du syndrome de dénutrition et d'anémie que présentait, on décide une laparotomie explorative qui est pratiquée le 7 novembre 1935. Aux dires de la malade, on ne trouve rien d'anormal et on referme la paroi.

La malade est ensuite évacuée dans un service de médecine et, sous l'influence de l'hépacrine, l'appétit revient, les troubles digestifs disparaissent et la malade grossit de plusieurs kilos. Elle sort améliorée.

Mais les troubles reprennent quelques mois plus tard et elle est hospitalisée le 8 janvier 1937, salle Andral.

A ce moment-là, un examen de sang dans les services du Professeur Benhamou, fait porter le diagnostic d'anémie de Biermer. Elle est soumise à l'hépacrine (la malade ne supportant pas le foie de veau). Sort le 19 mars 1937, entre à nouveau salle Maillot le 26 mars.

A ce moment, on est frappé par la pâleur ictérique de la malade, la peau est jaune, sèche, muqueuses décolorées, asthénie marquée, température autour de 38°.

Anorexie complète, langue pâle, décapillée sur les bords, un tubage gastrique pratiquée en ville a montré une achylie complète. L'examen de l'appareil respiratoire et cardiaque est négatif. T.A. 11.6.

La malade accuse des douleurs à type névralgique au niveau des os longs, des engourdissements des doigts, réflexe ostéotendineux vifs, signe de Babinski positif des deux côtés, diminution considérable de la force musculaire. On note des troubles cérébelleux, dysmétrie, et adiado cokinésie. Meurt le 9 avril.

Les examens de laboratoire avaient montrés, le 8 janvier :

Urée 0,42

B.W. 0

Glycémie 1,15

Temps de saignements 2 minutes.

Coagulation 5 minutes.

Rien dans les urines.

EXAMENS HEMATOLOGIQUES

	11 Janvier	27 Janvier	6 Février	15 Mars
G.R.	1.460.000	1.810.000	1.630.000	820.000
G.B.	3.900	5.200	7.300	2.700
G.B.	6 0/0		57 0/0	40 0/0
V.G.	2,14		1,83	2,40
Ret.		0,28 0/0		
	Anisocitose Poikilocytose Mégaloctytose			

Le tubage gastrique après histamine, achlorhydrique complète.

Fonction sternale :

Polynéutro	20	Cellules de Tur	5
Petits mono	11	Myélocytes	7
Moyens mono	24	Myéloblastes	12
Monocyte géants	1	Proerythroblastes	1
Transition	2	Mégaloblastes	1
Eosino	1	Normoblastes	9
Lymphos vrais	4		
Prolymphocyte s	4		

OBSERVATION X

Rosine ..., 50 ans, ménagère, évacuée de la salle Lisfranc pour ictère par rétention, est hospitalisée salle Maillot, le 23 août 1939.

Le début remonterait à fin avril et aurait été très insidieux, sans aucun symptôme infectieux. Elle se décide à une consul-

tation à l'hôpital où on lui fait remarquer qu'elle a un ictère. On lui trouve également un point vésiculaire.

A partir de ce moment, la lassitude augmente progressivement, la fièvre apparaît, l'ictère se fonce, la malade présente alors de temps en temps des crises douloureuses épigastriques irradiant aux régions lombaires et à l'épaule droite sans vomissement, mais laissant ensuite l'ictère plus foncé.

Mais sa fatigue augmentant de plus en plus et l'ictère devenant jaune safran très foncé, elle se fait hospitaliser salle Lisfranc. Là, ses voisines de lit, lui ont fait remarquer que l'ictère subissait des poussées alternant avec des périodes où il se décoloreait. La malade n'a pas eu l'idée d'examiner régulièrement ses selles, mais elle aurait constaté une fois qu'elles étaient blanc mastic.

Dans ses antécédents, on note un rhumatisme articulaire aigu il y a 4 ans, une dyspnée d'efforts depuis le mois de septembre 1938, s'accompagnant parfois d'expectoration mousseuse.

Elle est veuve, cinq enfants, deux fausses-couches, rien dans ses antécédents héréditaires et collatéraux.

A l'examen, on se trouve en présence d'une femme amaigrie, présentant un ictère jaune ocre, généralisé. La peau et les muqueuses sont colorées, pas de prurit. La malade aurait maigri de 25 kgs depuis le mois d'octobre 1938.

L'examen des divers appareils permet de noter une douleur épigastrique, la rate et le foie sont normaux, point vésiculaire.

Souffle systolique de la base, T.A. 16,9.

Au point de vue nerveux, la malade se plaint de douleurs violentes dans le membre inférieur gauche, débutant aux chevilles et remontant parfois jusqu'à la hanche. Parfois sensation de fourmis dans les doigts, difficulté de tricoter (parce que ses doigts sont complètement endormis), les autres appareils paraissent indemnes.

Le laboratoire montre :

Urée : 0,25

B.W. : 0

Cuti : 0

Urines : trace de pigments biliaires, urobuline en grosse quantité.

La fièvre varie entre 37°5 et 38°5.

Soumise au foie de veau trois jours après son entrée dans le service. Sort améliorée.

OBSERVATION XI

P... Marthe, 46 ans, entre salle Maillot, le 5 janvier 1936, pour troubles brusquement apparus deux semaines auparavant et ayant entraîné une impotence fonctionnelle et une déformation des mains et des doigts. Cet accident est survenu brusquement, alors que la malade ne présentait aucun trouble particulier, aucune température ; au cours de la nuit, elle a ressenti une douleur assez violente au niveau des mains, avec engourdissement consécutif, en même temps que les mains étaient fixées en flexion irréductible sur le poignet. C'est dans cette attitude que la malade entre dans le service.

Elle avait déjà fait un séjour salle Maillot en 1931 pour fièvre typhoïde, suivie d'une myélite ayant entraîné une *paralysie flasque* qu'elle présente actuellement.

La malade a dans ses antécédents un croup à 3 ans, ayant nécessité une trachéotomie.

Fièvre typhoïde en 1931.

Mariée à 19 ans, 3 enfants, jamais de fausses-couches.

Les examens électriques pratiqués à cette époque montrent une R. D. très nette au niveau des cuisses avec R. D. complet dans les groupes antéro-externes. R. D. partielle dans le domaine du S. P. I.

A l'examen, on se trouve en présence d'une femme fatiguée, aux téguments pâles, infiltrés de teinte cireuse, les conjonctives et les muqueuses restent bien colorées, se plaint d'une asthénie intense. Elle présente une paralysie flasque aux troubles sphinctériens.

Mais au niveau des membres supérieurs (troubles qui l'ont menés à l'hôpital) on note, lésions symétriques déformation par flexion de la main sur le poignet et impotence totale des doigts. Les mouvements sont conservés au niveau de l'épaule et du bras.

Au niveau de l'avant-bras : atrophie des muscles de la loge antibrachiale.

Au niveau des mains : main tremblante, extension impossible, mouvement des doigts imposés.

Les mouvements passifs de l'articulation du poignet conservés, douleurs violentes à la pression des masses musculaires.

Abolition des réflexe ostéotendineux.

Diminution de la sensibilité remontant jusqu'à un tiers environ de l'avant-bras.

Troubles trophiques : mains froides.

Peau parcheminée.

Œdème au niveau du poignet D.

Examens électriques : réaction sensiblement normale.

L'examen clinique des autres appareils ne montre rien de particulier sauf une incontinence d'urine, une vésicule biliaire un peu douloureuse avec un signe de Murphy positif. La fièvre est autour de 37°-38°.

Mais depuis son entrée dans le service, la malade présente un état de torpeur et de somnolence marqué, répond difficilement aux questions. La nuit, elle serait plutôt agitée, bruyante, parlant à haute voix. Le 12 janvier, la température s'élève, tachycardie, dyspnée. Le 14 janvier, la torpeur et la somnolence s'accroît. Tachycardie à 136, bruits du cœur réguliers, paralysie laryngée, la malade devient aphone, le 15 janvier.

Malade complètement absente, torpeur intense, température à 38°3, meurt à 9 heures du matin avant qu'on ait pu pratiquer une ponction lombaire.

Les examens de laboratoire avaient montrés :

B.W.	0
Urée	0,23
G. R.	2.410.000
H.B.	65 %
V.G.	1.30
R.	32/2.0000
P.	293.000
G.B.	10.800.

P.L. le 9 janvier : albumine moins de 0,20 ; 0,8 éléments.

OBSERVATION XII

Bous... Ahmed, jeune indigène, âgé de 15 ans, entre salle Broussais pour faiblesse générale le 7 mars 1926.

Il y a 2 ou 3 ans, le malade a présenté une période fébrile qui dura 20 jours. Température élevée, frissons, sueurs profuses. Six mois après, nouvel accès. Depuis un an, il a beaucoup maigri, a perdu toutes ses forces. Il ne peut accomplir aucun travail.

A l'examen : malade pâle, aux conjonctives décolorées, langue normale, gros foie débordant de deux travers de doigts, non douloureux à la pression. Rate énorme, descendant au-dessous de l'ombilic. Très légère oscite. Pouls 76. T.A. 10-6.

Souffle systolique à la pointe. Fièvre autour de 38°, aucune maladie dans ses antécédents.

Un examen du sang pratiqué, nous a alors permis de porter le diagnostic d'anémie pernicieuse.

Le 15 juin : G.R. 1.100.000
G.B. 3.200

	8/1/26	26/1/26	31/3/26	2/4/26
G. R.	2.500.000	2.900.000	3.200.000	2.120.000
G. B.	5.000	4.000	5.500	3.360
Poly.	36	55	45	60
Mono	8	6	12	6 monos 8
Lympho	56	39	43	3 moyen 28
Bosino	0	9	0	8

Myélocyte : 1
Monoblastes : 0,10.
H.B. : 70 %.

Pas d'hématozoaires.

Le 1^{er} mai : G.R. 1.640.000
G.B. 6.500
Le 16 juin : G.R. 1.100.000
G.B. 3.200

Part mourant chez lui.

OBSERVATION XIII

Jeanne J..., 60 ans, entrant salle Maillot, le 20 mai 1937, pour pâleur extrême. Début il y a 6 mois par manque d'appétit, inappétence et dégoût pour tous les aliments. Ceci s'accompagnant d'un syndrome diarrhéique (5 à 6 selles par jour) avec ténésme rectal.

En même temps, crampe au niveau des mollets apparaissant la nuit, durant plus de 10 minutes, plus état de faiblesse « les jambes ne peuvent plus la tenir », difficulté de garder des objets dans sa main, difficulté qu'elle attribue à une grande faiblesse. Amaigrissement de 9 kgs en quelques semaines.

Antécédents : à 12 ans, anémie traitée par le fer ; mariée à 16 ans, un enfant mort de convulsions à 3 ans.

A l'examen, malade amaigri, d'une pâleur extrême, surtout moyen au niveau du visage et des muqueuses. Langue extrêmement dépapillée, les autres appareils semblent intact sauf au niveau des yeux.

Oeil droit : Léger, œdème papillaire avec légère surélévation du disque optique. Vaisseaux grêles, tache hémorragique, mais situé vers la couche profonde de la rétine.

Oeil gauche : Pas d'altération papillaire.

Un examen du sang, fait aussitôt son entrée, permet de poser le diagnostic d'anémie de Biermer. Soumise au foie de veau, on obtient les résultats suivants.

Auparavant un tubage gastrique avait montré :

Le 20 mai :	HCL	0	0	0
	Acidité totale	0	0	0
	P.H.	7	7	7
	Mucus	+	+	+

	2 Mai	2 Juin	4 Juin	19 Juin	17 Sept.
G.R.	1.410.000	1.770.000	2.500.000	295.000	502.000
H.B.	50 0/0	35 0/0	60 0/0	95 0/0	100
V.G.	1,7			45	
R.	35/2000	60/2000	161/2000	2.000	28/000
Pl.	234.000	315.000	307.000		316.000
G.B.	6.200	5.200	9.560		8.600
P.M. : 70 éo. : 1 G.M. : 7 M.M. : 14 L : 8					

R. du C. { Début : 15 minutes }
 { Total : 30 minutes } normal.

Emissionnement du caillot +. L'aspect du caillot est normal après 24 heures.

Sort le 12 octobre, état de santé excellent.

OBSERVATION XIV

Thérèse M..., 51 ans, d'origine italienne, sans profession, est hospitalisée, salle Maillot, le 19 août 1938, parce qu'elle présente des troubles pulmonaires et température élevée et une asthénie qui est allée en s'accroissant.

Le début remonterait à 8 jours, par une laryngite, mais la malade déclare que cet état a été précédé par une épisode de grande fatigue depuis plusieurs mois, avec amaigrissement et anorexie. Elle n'a plus la force de travailler. Mais il y a eu cette fois un épisode plus marquée caractérisée par des douleurs lombaires violentes, qu'elle compare à des élancements, des douleurs à la base thoracique, une scalpulalgie importante. Céphalée fréquente.

La toux est fréquente, l'expectoration peu abondante.

Dans ses antécédents, on note une faiblesse permanente « La malade n'a jamais été bien ». Mariée, sept enfants, dont trois décédés (coqueluche, rougeole, entérite).

On est frappé en l'examinant par son teint pâle, les conjonctives sont décolorées, ses lèvres sont pâles. La malade présente une asthénie importante.

L'examen de l'appareil pulmonaire montre des sibilances et une augmentation de vibrations vocales.

L'examen cardio-vasculaire met en évidence un dédoublement du deuxième bruit, bien perceptible à la pointe et un éclat du premier bruit.

T. A. : 11 8 ½.

Pouls : 90

L'examen du tube digestif : langue rouge, décapillée, région épigastrique douloureuse. Souvent intolérance gastrique.

L'examen des autres appareils ne montre rien de particulier, sauf une exagération des réflexes.

On pratique des examens de laboratoire qui montrent :

B.K. : 9

B.W.H. : 0

Cuti : 0 rien dans les urines

Urée : 0,58 à son entrée, 0,67 huit jours plus tard.

Poids : 44 k. 800 à son entrée.

P. L. : cytologie 0,2 éléments ; albumine 0,10.

La fièvre à son entrée : 39°, oscille depuis autour de 38°. On traite ses troubles pulmonaires et son cœur.

Examen du sang le 10 septembre 1938 :

G.R.	2.240.000	Lympho vrai	6
G.B.	9.600	Mononucléaire	24
H.	80	Eosino	0
V.B.	1,8	Baso	0
Anisocytose		Poly neut.	70
Poikilocytose			

Le 10 janvier, brusquement, cette malade présente une crise pseudo-syncope avec pâleur, nausée, vertige, la crise dure environ 10 minutes.

A l'auscultation : arytmie complète, le dédoublement persiste, tachycardie.

Sort le 25 janvier.

OBSERVATION XV

Nékache Lounès, 25 ans, indigène, entre salle Laveran, le 22 septembre 1936, dans un état d'asthénie extrême s'accompagnant d'une température à clochers quotidiens atteignant parfois 40°, le pouls était en rapport avec la température.

A l'examen, malade extrêmement pâle, présentant une rate

énorme ; dépassant l'ombilic à droite et descendant jusqu'au publis. T.A. 12-7, les divers appareils paraissent indemnes, seules les urines sont un peu diminuées.

L'urée sanguine est à 0,30 0/000. Il n'y a pas d'éléments anormaux dans les urines. B.W. négatif, mais le Hecht +++.

Les recherches des hématozoaires, dans le sang, reste sans résultat. Il est de même pour la P.L. ; la température qui avait un peu baissée, devait s'élever à nouveau et reste aux environs de 38° *malgré un traitement quinique*.

Le 24 octobre 1936, un tubage gastrique montre une achylie totale et un examen de sang monte une anémie de 1.080.000 G.R. et une valeur globulaire de 1,62.

L'épreuve de l'hépathothérapie (foie de veau cru) en entraînant une pluie réticulocytaire assez marquée vers le septième jour, est venue confirmer le diagnostic d'anémie de Biermer.

Les résultats hématologiques sont les suivants :

	7 Nov.	24 Nov.	10 Déc.	10 Janv.	28 Janv.	4 Fév.	10 Avril
G.R.	1.450.008	1.080 000	2.420.000	2.920.000	2.680.000	2.820.000	4 180.000
G.B.	8.000	5.050	3.900	7.800	5.150	7.008	7.150
H.B.	35 0/0	31 0/0	50 0/0	70 0/0	66 0/0	80 0/0	120 0/0
R.	4,25 0/0	3,85 0/0	2,5 0/0	2 0/0	95 0/0	26 0/0	4,15 0/0
P.L.	126.000		106.000	151 000	147.000	103.000	285.000
V.G.	1,12						

Le poids au début était de 52 kgs, a diminué à 42 kgs, puis est remonté et, à sa sortie, le 10 juillet 1937, le malade pesait 58 k. 600.

Fait intéressant, trois mois après un deuxième tubage gastrique alors que le nombre des G.R. était passé à 3.970.000, montrait la persistance de l'achlorhydrie.

CHAPITRE IX

CONCLUSIONS

I. — Une clinique plus attentive associée à des méthodes de laboratoire plus perfectionnées, met en évidence la fréquence de l'anémie de Biermer. Et cette fréquence nous est apparue particulièrement manifeste en Afrique du Nord.

Nous rapportons quinze observations recueillies dans les seuls services de notre Maître, le Professeur Benhamou.

II. — L'anémie de Biermer est souvent méconnue en raison de ses aspects cliniques anormaux, soit que la maladie débute par une symptomatologie inattendue, soit qu'elle reste masquée par des infections chroniques (paludisme, tuberculose), soit qu'elle s'associe à des affections organiques (cardiopathie, néphropathie, cirrhose).

III. — Nous avons décrit particulièrement les formes vésiculaires, gastriques, intestinales, paresthésiques et montré comment elles pouvaient faire errer longtemps le diagnostic.

IV. — Il nous paraît utile d'insister sur l'importance d'un diagnostic précoce aussi bien dans les formes anormales camouflées ou associées, que dans les formes classiques car l'institution du traitement approprié fera cesser le plus rapidement les manifestations morbides.

V. — Actuellement bien codifié, le traitement de l'anémie de Biermer, outre son efficacité, dans les formes habituelles, permet de faire la preuve des formes atypiques, que nous nous sommes efforcés de préciser.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD. — Anémie pernicieuse (*Clinique et Laboratoire*, 30 juin 1923).
- ACHARD. — Anémie pernicieuse. Caractère du syndrome. Faits cliniques (*Journal des Praticiens*, 12 mars 1927).
- ACHARD. — Anémie pernicieuse, type Biermer : lésions, pathogénie, traitement (*Journal des Praticien*, 19 mars 1927).
- ACHARD. — Leçon cliniques sur les maladies du sang, 1933.
- ALBOU. — Le suc gastrique dans les maladies du sang. (Thèse Alger, 1938).
- ALLERTON. — Dessicated hog's stomach in pernicious anémia. (*Lancet*, 7 : 795, 11 octobre 1930).
- ALSTED. — Sur l'acide chlorhydrique dans l'estomac au cours de l'anémie pernicieuse. (*Acta Médica scand.*, 24 mai 1934).
- ALDO CIONINI. — La funzione rénale negli stati anémici. (*Minerva Médica*, juin 1932)..
- ARTHUS, LOURAU, DE SACY. — La méthode de Whipple dans les anémies expérimentales (*C. R. des Soc. de Biol.*, n° 34, séance du 9 novembre 1935).
- AUBERTIN (Charles). — Anémie pernicieuse ; traitement par les préparations d'estomac desséché. (*Année Méd. pratique*, Paris, 1931).
- AUBERTIN (Charles). — Traitement des anémies graves par le foie. (Paris, 1938).
- AUBERTIN (Charles). — Traitement des anémies graves par les extraits gastriques. (*Année Méd. pratique*, 1934).
- BABONNEIX et TIXIER. — Sur un cas de cirrhose compliqué d'anémie pernicieuse. (*Gaz. de Nantes*, 1913).
- BARNET (C.-W.). — Significance of gastric secretion (Achyilia) in pernicious anemia. (*Am. Journ. Of. Med. Scs.*, 184, July 1932).
- BARNETT et THEBAUT. — Traitement de l'anémie pernicieuse par le foie digéré. (*The Journ. Of Amer Med. ass.*, 13 août 1932).

- BASTECKY et VARADI. — Pseudo-tumeur de l'estomac dans l'anémie pernicieuse. (*Le Sang*, n° 2, 1934; *Le Sang*, n° 1, 1935).
- BECART. — A propos de la maladie de Biermer. (*Arch. hospitalières*, n° 2, février 1937).
- BENHAMOU. — Traitement de l'anémie de Biermer. (*Presse Médicale*, 6 juin 1934).
- BENHAMOU. — Les formes masquées de l'anémie de Biermer. (*Annales de médecine*, mars 1936).
- BENHAMOU. — L'anémie fébrile aiguë ou maladie de Lederer Brill. (*Le Sud Méd. et Chir.*, 15 janvier 1937).
- BENHAMOU. — Les anémies des cirrhotiques (*Le Foie*, juin 1937).
- BENHAMOU. — Les anémies tropicales (*III^e Conférence de la Société de pathologie géographique*, Stockholm, 5 et 7 août 1937 : P. M., 1937).
- BENHAMOU, FOURES et MUTIN. — Cirrhose du foie avec polyglobulie traitée par la phénylhydrazine. (*Société Française d'hématologie*, 5 juin 1937).
- BENHAMOU, FOURES et MUTIN. — Cirrhose du foie avec anémie hypochrome et microcytique, traitée par le fer à hautes doses. (*Société Française d'hématologie*, 5 juin 1937).
- BENHAMOU et Mile MARILL. — Forme camouflée de l'anémie de Biermer. (*Bulletin et Mémoires Société Médicale hôpitaux de Paris*, 20 mars 1936).
- BENHAMOU et NOUCHY. — A propos de deux cas d'anémie tropicale macrocytique. (*Société Française d'hématologie*, 5 novembre 1937).
- BERNARD (P.). — La méthode de Castle. (*Les nouvelles thérapeutiques*, 8 novembre 1933).
- BETHELL AND GOLDHAMMER. — Standard for maximum réticulocytes values following ventriculin and intraveinuous liver extracts therapy in pernicious anemia. (*Am. Journ. Of. Med. Sc.*, 186, 480, 1933).
- BICKEL. — Acquisitions récentes sur la pathogénie et le traitement des anémies. (*C. R. Soc. Méd.*, Genève, séance du 4 novembre 1936. *Praxis*, n° 47, 19 novembre 1936).

- BRAUN. — Mécanisme de l'action thérapeutique du facteur de Castle dans la maladie de Biermer. (*Polska Gazeta Lekarska*, t. 13, n° 45, 4 novembre 1934, Lwow).
- BROWER et SIMPSON. — *Am. Journ. Of. Méd. Sc.*, p. 319, 1931.
- CAIN. — Recherche sur l'anémie des tuberculeux. Les réactions de la rate et de la moelle osseuse. Thèse, Paris, 1914.
- CAIN, CATTAN et BENSAUDE. — Anémie pernicieuse et tuberculeuse. (*S. M. Hôpitaux de Paris*, décembre 1935).
- CASTLE. — L'achlorhydrie et l'anémie pernicieuse. (*Brit. Méd. Journ.* 1929, I, p. 1120).
- CASTLE. — The étiology of pern. anemia related macrocytic anemia. (*Ann. Int. Méd.*, 7 janvier 1933).
- CASTLE. — Etiology of pern. anemia and related macrocytic anemia. (*Sciences* : 82, 152, 164, 23 août 1935).
- CASTLE. — Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica, to p. a. I : the effect of the administration to patients with p. a. of the contents of the normal human stomach recovered after ingestion of beef-muscle. (*Amer. J. Med. Sc.*, 178, p. 748, décembre 1929).
- CASTLE. — Observation on the étiologique relation ship of achylia gastrica to pernicious anemia. (*Am. Med.*, décembre 1929).
- CASTLE, TOWNSEND et HEATH. — Observation on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. III. The nature of the reaction between normal human gastric juice and beef-muscle Leading to clinical improvenant and increased blood formation similar to th. affect of liver feeding. (*Ame. J. Med. Sc.*, 180, 305, 1930, 18 septembre).
- CASTLE, HEATH et STRAUSS. — Observation concernant la relation étiologique de l'achylie gastrique à l'anémie pernicieuse IV. Etude biologique de la sécrétion gastrique chez les sujets atteints d'anémie pernicieuse mais ayant de l'acide chlorhydrique libre, celle de sujets non anémiques ou ayant de l'anémie hypochromique mais sans acide chlorhydrique libre, ainsi que du rôle de l'imperméabilité intestinale aux substances hématopoïétiques dans l'anémie. (*The American Journal of the Medical Sc.*, n° 6, décembre 1931).

- CASTLE, HEATH, STRAUSS et HEINLE. — Observation sur la relation étiologique de l'achylie gastrique et de l'anémie pernicieuse. VI. Le siège de l'inter-réaction des facteurs alimentaire (Extrinsèque) et gastrique (Intrinsèque). Impossibilité de produire par l'incubation « in vitro » un principe thermostable. (*Am. J. Med. Sc.*, novembre 1937).
- CASTLE, HEATH, STRAUSS et TOWNSEND. — Rapports des troubles digestifs et de l'anémie. (*The Journ. of. Am. Med. Sc.*, 26 septembre 1931).
- CASTLE et HALE-HAM. — Observations sur le rapport étiologique entre l'achylie gastrique et l'anémie pernicieuse. (*J.A.M.*, n° 18, 31 octobre 1936, p. 1456-63).
- CASTLE et RHOADS. — (*Lancet*, I, 1932, p. 829).
- CASTLE et RHOADS. — Etiologie et traitement de la Sprue à Porto-Rico. (*Lancet*, 4 juin 1932, p. 1198).
- CHABROL. — (*Presse Médicale*, p. 1660, 1934).
- CHASTAGNOL (H.). — Rôle de la sécrétion gastrique dans les anémies (en particulier dans les anémies pernicieuses). (Thèse, Paris, 1932).
- CHEVALLIER (P.). — La maladie de Biermer. (*Le Sang*, n° 4, p. 359, 1932).
- CHEVALLIER (P.). — De la classification des anémies. (*Prat. Méd. Fr.*, n° 15, octobre 1934).
- CHEVALLIER (P.). — L'intérêt de la gastrocopie dans les anémies graves. (*Lyon Médical*, n° 29, 15 juillet 1936, p. 61).
- CHEVALLIER (P.). — Les anémies. (*Journal Médical Français*, décembre 1937).
- CHEVALLIER et MOUTIER. — Gastrite atrophique en aires. (*Arch. Mal. App. Dig.*, p. 193, 1935).
- CHEVALLIER (P.), GUTAMN, SALOMON et FIEHRER. — Sur la reprise très rapide de la sécrétion gastrique dans la maladie de Biermer traitée par le foie. (*Le Sang*, 11, 1933).
- COLUMBAN. — Role of stomach in pathogenesis of anemia. (*Clujul medical*, 17, 1^{er} avril 1936).
- CONNER (H.-M.). — The treatment of P.A. with swine stomach. (*Journ of Am. Med. Ass.*, 8 février 1930).

- CONNER (M.). — Increase of reticularted erythrocytes in P.A. following intra-muscular injections of gastric juice. (Proc. Staff, meet. Mayo clin., 13 avril 1932).
- CROSETTI. — La thérapie gastrique dans les anémies. Revue synthétique de nouvelles acquisitions dans la thérapie diététique et surtout de l'anémie pernicieuse. (*Le Sang*, n° 9, 1932. *Haematologica* 1931, fasc. 2).
- DAVIDSON. — Un cas d'anémie pernicieuse avec retour de la sécrétion gastrique après guérison. (*Brit. Med. Journ.*, 4 février 1935).
- DAVIES et VANDERHOFF. — Développement d'une anémie pernicieuse chez un malade en observation. (*Virginia Med. Monthly*, Rich mond, juillet 1930, p. 25).
- DEJUST-DEFIOL. — Le principe anti-anémique des extraits gastriques. (*Le Sang*, 1935, n° 3, p. 265).
- DEJUST (S.). — De l'aliment au médicament. La méthode de Castle. (*Bull. Soc. Scient. Hyg. alim.*, t. XXIV, n° 5, 1936, p. 199).
- DIELH et KHUNAU. — La vitamine B 2 constitue-t-elle le facteur extrinsèque ? (*Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1933, p. 149).
- DOMINICI et BENATI. — Osservazioni critiche sul trattamento dell'anemia perniciosa con estratti di stomaco. (*Min. Med.*, 18 août 1931).
- DREYFUS. — Le suc gastrique concentré et son action hémapoïétique. Le rôle de l'estomac dans l'anémie pernicieuse. (*Paris Médical*, 11 février 1933).
- DREYFUS. — Anémies dites agastriques. Rôle du tube digestif dans la maladie de Biermer. (*Le Sang*, 2, 1933, p. 716).
- DUMOLARD, AUBRY et MÉCHALI. — Les anémies paludéennes. (Congrès pour l'avancement des sciences, Alger, 1930).
- ETIENNE, VERAÏN et LEYAT. — La gastrothérapie de l'anémie pernicieuse de Biermer. (*Presse Médic.*, 19 mai 1934, p. 809).
- FABER et BLOCH. — Ueber die pathologischen Veränderungen am digestionstractus bei der Pernicioson Anämie und ueber die sogenannte darmotrophie. (*Klin. Med.*, n° 98, 1900).
- FABER. — Achylia gastrica mit Anämie. (*Médz. Klin.*, Berlin, 1909, p. 1310).

- FABER. — L'origine intestinale de l'anémie pernicieuse. (*Annale of clinical medicine*, avril 1926, p. 788, n° 10).
- FABER. — Traitement de l'anémie pernicieuse par des substances gastriques desséchées. (*Urgest*; f. Laeger, 92-467, 15 mai 1930).
- FEDGIN et PLOUSKIER. — Signification clinique et biologique de la réaction de Singer (preuve biologique de la présence du principe de Castle dans le suc gastrique). (*Wiener. Klin. Woch.*, t. 69, n° 23, 5 juin 1936, p. 723).
- FIESSINGER. — Le foie dans les anémies (anémie pernicieuse). (*Ref. gén. de clin. et ther.*, 49, 705-708, 2 novembre 1935).
- FONTES et THIVOLLE. — Rôles pathogéniques et thérapeutiques du tryptophane et de l'histidine dans l'anémie pernicieuse essentielle. (*Soc. de Biol.*, p. 219, 1931).
- FONTES et THIVOLLE. — Carence en tryptophane et en histidine envisagée comme pathogénie de la maladie de Biermer. Thérapeutique des anémies par supplémentation de l'organisme en acides aminés hématogènes. (*Soc. de Biol.*, p. 1395, 1930).
- FOUTZ et ZERFAS. — Liver-gastric tissues preparations in the treatment of pernicious anemia. (*The Journ. of. Am. Med. Ass.*, 15 juillet 1933).
- FRANKE (K.). — Traitement le meilleur et le plus économique dans l'anémie pernicieuse. (*Klin. Woch.*, n° 13, p. 127, 1934).
- GOLDHAMMER. — Syndrome d'anémie pernicieuse chez les malades gastrectomisés. (*Surgery. Gyn. and. Obst.*, p. 257, 1933).
- GOLDHAMMER. — Suc gastrique de malades atteints d'anémie pernicieuse. (*Am. J. of Med. Sc.*, mars 1936).
- GOLDHAMMER. — Liver extract therapy in cirrhosis of the liver. (*Arch. of int. Med.*, janvier 1934).
- GOLDHAMMER, ISAACS et STURGIS. — Le rôle du foie dans l'hématopoïèse. (*Am. Journ. of. Med. Sc.*, 188-193, 1934).
- GONDARD (L.). — Les traitements modernes de l'anémie pernicieuse. (*Gazette des Hôpitaux*, 24 août 1935).
- GREENSPOON. — La nature du principe anti-pernicieux de l'estomac. Méthode pour améliorer les préparations gastriques. (*The Journ. of. Am. Med. Ass.*, 25 janvier 1936).

- GRINKER. — Anémie perniciose, achylie gastrique et dégénérescence médullaire associée. (*Arch. Int. Med.*, 15 sept 1926).
- GUNN (J.-A.). — Etiologie et traitement de l'anémie perniciose. (*Brit. Med. Jour.* 1933, p. 689).
- HADEN. — Macrocytosis of the erythrocytes and achlorhydria in pernicious anemia. (*The Journ. of. Am. Med. Ass.*, 1932 p. 202).
- HADEN. — Multiple specific nutritional deficiency diseases in the adult. (*The Journ. of. Am. Med. Assoc.*, 25 janvier 1936).
- HAHN. — Surgical aspects of P.A. With special reference to the treatment. (*Am. Journ. of. Med. Sc.*, juillet 1934, p. 60).
- HAYEM. — Le sang et ses altérations anatomiques. (Paris 1889).
- HAYEM. — Leçons sur les maladies du sang, 1900 (Parmentier et Bensaude).
- HAWKSLEY et MEULENGRACUT. — (*Lancet*, 18 juillet 1936).
- HERNANDO (T.). — Le foie et ses préparations en thérapeutique (*Annale de thérapie biologique*, Paris 1939).
- HURST. — L'importance clinique de l'achlorhydrie. (*Annual meeting of the Brit. med. ass.*, 1934 ; *Arch. Mal. App. Dig.*, 1934, p. 480).
- ILLIG. — Sur le traitement de l'anémie P. par l'estomac frais de porc. (*Munch. Med. Woch.*, 23 décembre 1932).
- ISAAC et STURGIS. — The treatment of P. A. with dessicated stomach (*fol. Haem.* XLII, 1930).
- ISAAC, STURGIS, GOLDHAMMER et BETHELL. — (*The Journ. of Am. Med. Ass.*, 193, p. 629).
- ITELSON et KOCEN. — (*Le Sang*, 1936, p. 602).
- JEQUIER (E.). — La fonction antiperniciose de l'estomac. (*Revue Médicale de la Suisse Romande*, 25 décembre 1936).
- JONES, BENEDICT et HAMPON. — Variations de l'espect de la muqueuse gastrique dans l'anémie perniciose. (*Am. Journ. of Med. Sc.*, n° 5, novembre 1935).
- JONSON Eric. — Des anémies graves qui dans la tuberculose rappelle l'anémie perniciose. (*Acta. Medica Scandinava*, n° 83, 1934).

- KUMAGAI et SHIMIZU. — Contribution à l'étude des anémies pernicieuses gravidiques et puerpérales particulièrement en comparaison avec l'anémie de Biermer. (*Folia hematologica*, mars 1934).
- LABBE et BALMUS. — Anémie pernicieuse et cancer de l'estomac. (*Le Sang*, 1935, n° 2).
- LABBE et AGASSE LAFFONT. — Anémie pernicieuse progressive et tuberculose. (*Soc. Méd. Hôpitaux de Paris*, juin 1908).
- LAUBRY, MARCHAL et GIROUX. — Maladies du sang et des organes hématopoétiques. (*Traité*, 1933).
- LEMAIRE. — Anémie pernicieuse d'origine digestive. (*Progrès Médical*, 30 octobre 1928).
- LEMAIRE et LAMBIN. — Le problème de l'anémie pernicieuse. (*Le Sang*, 7 janvier 1933, n° 2).
- LESAGE. — Anémie pernicieuse avec achylie gastrique, lithiase vésiculaire et pyélographie. (*Union Médicale du Canada*, septembre 1935, p. 985).
- LESCHKE. — Traitement par l'estomac des maladies de Biermer hépato-résistantes. (*Med. Klin.*, 26 septembre 1930, p. 1439).
- LEVENT. — Traitement des anémies par le foie. (Méthode de Whipple). (*Gazette des Hôpitaux*, 5 novembre 1930, p. 1673).
- MERKLEIN et ARON. — Heureux effets de l'ingestion de l'acide chlorhydrique dans l'anémie de Biermer. (*Soc. Franç. d'Hématologie*, séance du 5 juillet 1933).
- MARIA CODA. — Anemia perniciosa è malaria il policlinico. (*Sez. Medica*, 1^{er} mars 1925).
- MATHIEU (P.). — Contribution à l'étude des syndromes neuro-anémiques. (Thèse, Paris, 1925).
- MÉCHALI. — Les anémies paludéennes. (Thès, Alger, 1930).
- MEULENGRACHT. — L'anémie pernicieuse de Biermer et les glandes pyloriques. (*Nordisk Medicinsk Tidskrift*, mai 1935, Stockholm).
- MEULENGRACHT. — Les anémies. (German hematological Society : in the *Lancet*, 12 2juin 1937).
- MEULENGRACHT et HECET-JOHANSER. — Traitement de l'anémie pernicieuse avec l'estomac et les extraits gastriques. (*Presse Médicale*, 19 novembre 1930).

- MINOT. — L'importance du traitement de l'anémie pernicieuse sur une base quantitative. (*J. of Am. Med. ass.*, 3 déc. 1932).
- MINOT, COHN, MURPHY et LAWSON. — Treatment of P.A. with liver extracts. Effets on the production of immature and mature red blood cells. (*Am. J. of Med. Sc.*, mai 1928).
- MINOT et MURPHY. — Traitement de l'anémie pernicieuse par un régime alimentaire spécial. (*J. of Am. Med. Ass.*, 14 août 1926).
- MORHARDT. — Le traitement de l'anémie pernicieuse et le suc gastrique. (*Presse Médicale*, 23 février 1933).
- MOUTTIER. — Traité de gastroscopie, 1935.
- MOIZON. — L'opothérapie gastrique. (Méthode de Castle) dans le traitement de l'anémie pernicieuse. (*Presse Médicale*, 21 juin 1930).
- MURPHY. — The parenteral use of liver in pernicious anemia. (*J. of Am. Ass.*, 1932, 26 mars).
- NAEGELI. — Blutkrankheiten und blutdiagnostic. (Berlin : *Julius Springer*, 1931).
- NAPIER. — L'anémie tropicale macrocytaire. (*Lancet*, 19 septembre 1936).
- PAPP (C.). — Considération clinique sur les anémies achyliques et perniciosiformes. (*Clin. Med. Ital.*, juin 1931).
- PARDO, ORDAPILLETA, LOPEZ, MORALES. — Los síndromes neuro-dégénérativos de la anemia perniciosa. (*A. de Medicina Interna*, Madrid, 1935).
- PITTALUGA (G.). — Anémie achlique et anémie pernicieuse. (*Acta Medica latina*, sept.-oct. 1933).
- REGNAULT. — Anémie pernicieuse et cancer de l'estomac latent. (Thèse, Lyon, 1935).
- RIEUX et DELATÉE. — Anémie et paludisme. (*Rev. de Méd.*, mai 1922).
- RIEUX et LE BOURDELLES. — Tuberculose des organes hématopoïétique. Le sang dans la tuberculose. Doin, édit., Paris 1903.
- RHOADS. — Traitement moderne de l'anémie pernicieuse. (*Ann. de Thérapie Biol.*, 1933-1934, p. 1387).

- RIDDLE et STURGIS. — L'effet des hautes doses d'extraits hépatiques sur les malades atteints d'anémie pernicieuse. (*Am. J. of. Med. Sc.*, juillet 1930).
- ROGER (H.) et OLMES. — Les syndromes neuro-hématiques. Paris 1936.
- ROWLANDS et LÉVY-SIMPSON. — Addisonian anemia. *Lancet*, 3 décembre 1932).
- RUCKEISTEIN et POSNIAK. — Les troubles de la circulation dans l'anémie pernicieuse. (*Arch. des Mal. du cœur et du sang.*, août 1935).
- SÉRIO. — Sur le principe antianémique du foie. (*Riforma Medica*, n° 19, 1931).
- SINGER. — Méthode expérimentale pour rechercher le principe de Castle dans le suc gastrique et pour apprécier sa signification clinique. (*Klin. Woch.* 9 février 1935).
- SINGER et WECHSLER. — La pepsine, le principe de Castle et la réaction du rat. (*Klin. Woch.* 19 mai 1936).
- SNAPPER et DU PÉREZ. — Traitement de l'anémie pernicieuse par l'estomac du porc desséché et pulvérisé. (*Soc. Med. des Hôpitaux de Paris*, 11 avril 1930).
- STRAUSS et CASTLE. — La déficience du facteur extrinsèque dans l'anémie pernicieuse. (*Lancet*, 16 juillet 1932).
- STURGIS et ISAACS. — Estomac desséché dans le traitement de l'anémie pernicieuse. (*J. Am. Med. Ass.*, septembre 1929).
- TADENZ TEMPKA. — L'hépatogastrothérapie, à la lumière de la théorie de Carence de la maladie de Biermer, est-elle réellement un traitement substitutif ? (*Acta Med. Scand.* 18 février 1936).
- TIXIER. — Anémie grave de type pernicieux chez un tuberculeux. (*Revue tuberculeuse*, 1909).
- VAN DUYN. — Anémie macrocytique dans les maladies du foie. (*Arch. of int. Med.*, décembre 1933).
- VARADI. — Contribution au problème de la pathologie de l'anémie de Biermer. (*Le Sang*, n° 1, 1934).
- VAUGHAN. — La réponse hémopoïétique à la thérapeutique dans les anémies non tropicales. (*Trans. of Royal Soc.*, 1932).

- VERAIN et LEKAT. — La gastrothérapie dans l'anémie pernicieuse de Biermer. (*Presse Médicale*, n° 40, mai 1934).
- WEIL et BENZAKEN. — Pseudo-tumeur de l'estomac au cours de l'anémie pernicieuse. (*Arch. Mal. app. Dig.*, 1935, p. 897).
- WHIPPLE et ROBSCHT-ROBBINS. — Régénération sanguine dans l'anémie sévère, II. Influence favorable du foie, du cœur et du muscle dans le régime alimentaire. (*Am. J. of Physiol.*, mai 1925).
- WILKINSON. — Anémie pernicieuse traitée par les préparations d'estomac. (*Brit. Med. J.*, 8 février 1930).
- WILKINSON. — La sécrétion gastrique dans l'anémie pernicieuse. (*Quart. J. Med.*, I, 361, juillet 1932).
- WILKINSON. — Principe antianémique dans le tissu gastrique. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, août 1933).
- WILKINSON. — Note sur le principe antianémique du foie. (*Lancet*, I, 15 février 1936).
- WILKINSON et ISRAEL. — Anémies « achrestiques » par inabsorption. (*Brit. Med. J.*, 26 janvier et 2 février 1935).
- WILLS. — (*Lancet*, I, 1933, p. 1383).
- WINTROBE et SCHUMACKER. — Coïncidence de l'anémie macrocytique avec des troubles hépatiques et considération sur les rapports de cette anémie avec l'anémie pernicieuse. (*Bull. of the Johns Hopkins Hospital*, juin 1933).
- ZERFAS. — Liver extract for pernicious anemia. Blood changes during the first month. (101 cases). (*Arch. Int. Med.*, janvier 1931).
-
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	17
Chapitre I ^{er} . — Historique	19
Chapitre II. — La forme clinique habituelle.....	25
Le syndrome neuro-anémique	38
Chapitre III. — Les formes anormales.....	45
Chapitre IV. — Les formes camouflées et associées.....	55
Chapitre V. — Les aspects hématologiques.....	77
1° Le sang périphérique.....	77
2° La moelle osseuse	92
3° La rate	95
Chapitre VI. — Le diagnostic différentiel	99
Chapitre VII. — Le traitement.....	111
Chapitre VIII. — Observations.....	123
Chapitre IX. — Conclusions.....	141
Bibliographie	143

Vu :

Le Président de Thèse,
BENHAMOU.

Vu : Pr le Doyen et par ordre :

L'Assesseur,
COSTANTINI.

Vu et permis d'imprimer :

Alger, le 20 Novembre 1939.

Le Recteur,
MARTINO.

IMPRIMERIE MODERNE
2, Boulevard Laferrière, 2
ALGER



— Téléphone : 339-34 —

IMPRIMERIE MODERNE
2, Boulevard Laferrière, 2
ALGER



— Téléphone : 339-34 —